

Année 1931
—

THESE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Henri POUR

Né le 23 Janvier 1905, à Paris

LES HÉMORRAGIES
DANS LES
ANÉMIES PERNICIEUSES
CRYPTOGÉNÉTIQUES

Président : M. Marcel LABBÉ, Professeur

IMPRIMERIE M. BOIVENT
Kremlin-Bicêtre

—
1931

Année 1931
—

THESE

N° —
—

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Henri POUR

Né le 23 Janvier 1905, à Paris

LES HÉMORRAGIES
DANS LES
ANÉMIES PERNICIEUSES
CRYPTOGÉNÉTIQUES

Président : M. Marcel LABBÉ, Professeur

IMPRIMERIE M. BOIVENT

Kremlin-Bicêtre

—
1931



I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET..
Clinique médicale	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON
	{ ACHARD
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	{ LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	{ NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ...	II. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	TEISSIER
Clinique chirurgicale	{ DELBET
	{ HARTMANN
	{ LEJARS
Clinique ophtalmologique	{ GOSSET
Clinique urologique	{ TERRIEN
	{ LEGUEU
Clinique d'accouchements	{ COUVLAIRE
	{ BRINDEAU
	{ JEANNIN
Clinique gynécologique	{ J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	{ OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	{ VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	{ SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	{ Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	{ SERGENT
Professeur sans chaire	{ MAUCLAIRE.
Clinique de la tuberculose	{ L. BERNARD.

II. -- AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
BIET	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES ...	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Dermatologie et syphiligraphie.
SÉZARY	Physiologie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) ..	Pathologie médicale.
VAUDESICAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.	
BUSQUET.....	Pharmacologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUENIOT	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.....	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE à titre permanent

MM.	
ALGLAVI	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique obstétricale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
LÉRI	Clinique médicale.
METZGER	Clinique médicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, agréé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLE	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'en tend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

A MON PERE, A MA MERE

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS, A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ

Professeur de clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.
Médecin de l'Hôpital de la Pitié.
Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.
Hommage de profond respect.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR AUBERTIN

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

*Qui a bien voulu m'inspirer le sujet de
cette thèse, me guider de sa bienveillante
expérience, faible témoignage de ma vive
et respectueuse reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MESSIEURS LES PROFESSEURS BEZANÇON,

DUVAL, VAQUEZ

MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS :

AUBERTIN, SCHWARTZ, LARDENNOIS,

METZGER

MESSIEURS LES DOCTEURS TOURAINE, COURCOUX,

MONOD (R. Ch.), LESNE, MARQUEZY

A MONSIEUR LE DOCTEUR CERISE

Ophthlalmologiste des Hôpitaux.

INTRODUCTION

Dans les anémies graves, de type pernicieux, il est fréquent de rencontrer, à tous les stades de la maladie, des manifestations hémorragiques variées. Celles-ci peuvent revêtir toutes les formes, se produire au niveau de toutes les parties de l'organisme, donner en somme le tableau d'un véritable syndrome hémorragique.

On sait que les hémorragies abondantes dans les cas aigus, ou fréquemment répétées dans les cas chroniques, peuvent être suivies, à plus ou moins longue échéance, d'anémies se révélant du type pernicieux. Ainsi des causes relativement minimes, telles que des hémorroïdes, des fibromes, des métrorragies de causes diverses, des épistaxis, hématémèses, hémorragies intestinales, des syndromes hémorragiques : purpura, hémogénie, hémophilie, peuvent aboutir, au bout d'un certain temps à un syndrome constituant le tableau complet de l'anémie pernicieuse, tableau clinique : pâleur intense, œdèmes, existence de souffles cardiaques, etc.; tableau hématologique : baisse considérable du taux des globules rouges, apparition de globules rouges nucléés, anisocytose, etc., etc..., avec cette seule différence cepen-

dant que dans l'anémie post-hémorragique, on constate la présence d'une importante polynucléose.

Divers auteurs, Malassez et Hayem expérimentalement, Aubertin, Jolly et Depage cliniquement ont étudié ces phénomènes. Blumenthal et Morawitz ont pu, par expérimentation chez le chien, reproduire parfaitement une anémie aplastique.

Dans une des parties de notre étude, nous montrerons certains cas d'anémie pernicieuse, précédés longtemps avant l'apparition des signes d'anémie, d'hémorragies importantes, et nous nous demanderons si ces dernières sont un effet ou une cause de l'anémie.

Nous allons considérer ici l'anémie pernicieuse cryptogénétique dans toutes ses formes, comme étant, non pas l'effet, mais bien au contraire, la cause à laquelle on peut, dans l'état actuel de nos connaissances, rattacher les phénomènes hémorragiques.

Enfin, nous laisserons de côté l'étude des anémies graves symptomatiques, où coexiste, dans certains cas, avec l'anémie, un syndrome hémorragique particulièrement net.

Dans les anémies pernicieuses de type cryptogénétique, les hémorragies, si l'on s'en rapporte à l'opinion généralement admise, ne sont pas importantes; elles sont en général terminales, et classiquement ne peuvent être considérées ni comme la cause de l'anémie, ni comme celle de la mort. Dans certains cas, cependant, les hémorragies peuvent, par leur quan-

tité et leur nature, être un facteur important de pronostic.

Nous allons donc étudier les anémies pernicieuses cryptogénétiques présentant des phénomènes hémorragiques. Ceux-ci sont assez importants pour avoir permis à notre maître Aubertin de parler d'une véritable forme hémorragique des anémies aplastiques et à Frank d'appeler aleucie hémorragique l'affection qu'il a individualisée.

Nous étudierons les phénomènes hémorragiques dans :

- 1° L'anémie pernicieuse plastique, type anémie de Biermer ;
- 2° L'anémie pernicieuse aplastique ;
- 3° L'agranulocytose dans sa forme anémique et hémorragique ou aleucie hémorragique.



CHAPITRE PREMIER.

LES HÉMORRAGIES

DANS L'ANÉMIE PERNICIEUSE COMMUNE

TYPE BIERMER

En parcourant de nombreuses observations de maladies de Biermer, nous avons noté, en règle générale, le rôle secondaire que jouent les phénomènes hémorragiques.

On rencontre, dans ces cas, quelques hémorragies cutanées ou muqueuses assez discrètes, quelques épistaxis, beaucoup plus fréquemment encore des hémorragies rétiniennes.

Il est vrai que dans la plupart des cas, les hémorragies prennent un peu plus d'importance à la période terminale qu'elles annoncent parfois, mais on ne peut, de toute façon et en règle générale, leur assigner un rôle de premier plan tant au point de vue des symptômes que du pronostic.

Dans leur ordre de fréquence, nous avons noté les hémorragies gingivales et les épistaxis qui souvent vont de pair, des purpuras, rarement des hématuries, mais nous devons réserver une place toute spéciale aux hémorragies rétiniennes, qui se révè-

lent dans un grand nombre de cas, et que nous étudierons plus loin.

Mais nous avons observé, avec notre maître, M. le Professeur agrégé Aubertin, des anémies hémato-logiquement plastiques qui se distinguaient des formes communes en ce qu'elles comportaient un syndrome hémorragique qui s'est révélé comme jouant un rôle important dans la symptomatologie, et, peut-on dire, guidant dans une certaine mesure, le pronostic de l'affection. On s'en rendra aisément compte par les observations suivantes :

OBSERVATION I

Inédite. — Service de M. le Professeur Agrégé Aubertin

Le 2 juillet 1930, entré à l'hôpital de la Pitié, dans le service du Professeur agrégé Aubertin, salle Davaine, Mme Dup..., âgée de 27 ans, qui se plaignait d'une fatigue très intense et d'anémie très marquée.

Journalière dans une fabrique de produits chimiques, elle ressentait depuis deux mois une grande fatigue ainsi qu'une anorexie importante. Elle avait des palpitations, une dyspnée au moindre effort et avait présenté quelques syncopes. Elle avait eu quelques *gingivorragies* et le moindre heurt laissait des *ecchymoses*.

Elle cessa son travail un mois avant son entrée à l'hôpital et dit avoir maigri de trois kilos depuis cette période.

Examen : A l'inspection, on note, outre une pâleur très accentuée, des traits bouffis et une décoloration des muqueuses.

L'examen montre sur les bras, le thorax, l'abdomen,

les membres supérieurs et inférieurs, la présence d'un *purpura* intense, caractérisé par des *pétéchies* d'une grandeur variant d'une tête d'épingle à une lentille, sans prédominance nette au niveau des membres inférieurs.

Pas de ganglions, la rate n'est pas perceptible, le foie est normal. L'examen des poumons est négatif. L'auscultation du cœur décèle la présence d'un intense souffle mésocardiaque de caractères anémiques. Gros souffles au niveau des jugulaires. Réflexes normaux, pas de Babinski. L'examen des autres appareils ne montre rien d'anormal.

La température, qui était le premier jour à 38° le matin et 38°8 le soir, tombait dès le lendemain pour osciller entre 37° et 37°9. La tension artérielle était au Vaquez de 12,5— 7,5 ; fait intéressant, la malade avait un embonpoint bien conservé, bien qu'elle se soit plainte d'avoir perdu trois kilos.

Urines normales. Wassermann et Bauer-Hecht négatifs.

Un examen hématologique fait à l'entrée donne les résultats suivants :

Globules rouges	890.000
Hémoglobine	20 %
Valeur globulaire	1,12
Globules blancs	4,500
Polynucléaires neutrophiles	71 %
Lymphocytes	10
Moyens mononucléaires	11
Grands mononucléaires	4,5
Myélocytes	1,5
Cellules de Türk	0,5
Polynucléaires éosinophiles	0
Temps de saignement	Plus de 10 minutes
Temps de coagulation	15 minutes

Le signe du lacet est négatif 10 minutes après la mise du garrot.

On traite la malade par l'ingestion quotidienne de 200 gr. de foie de veau.

Le 8 juillet, nouvelle numération :

Globules rouges	1.290.000
Hémoglobine	20 %
Valeur globulaire	1,12
Globules blancs	4,500
Polynucléaires neutrophiles	24 %
Lymphocytes	47
Moyens mononucléaires	22
Grands mononucléaires	7
Myélocytes	1,5
Cellules de Türk	0,5
Polynucléaires éosinophiles	1
Grands lymphocytes	1

On fait une transfusion de 300 CC. qui n'amène aucune réaction.

Le 15, nouvelle éruption de taches *purpuriques* sur les bras et les cuisses, accompagnée d'un crochet thermique à 39°1.

Le 20, surviennent des *gingivorragies* ; on met la malade au Pancrinol associé au foie de veau.

Le 27 juillet, apparition d'une importante diarrhée, traitée par l'alunozal.

Le 7 août, une numération donne :

Globules rouges	730.000
Hémoglobine	20 %
Valeur globulaire	1,36
Globules blancs	3.600
Polynucléaires neutrophiles	39 %
Lymphocytes	32
Moyens mononucléaires	20

Grands mononucléaires	7
Polynucléaires éosinophiles	1
Myélo. azur	1

Le 10 août, nouvelle transfusion de 300 cc.

Son état s'améliorant un peu, la malade sort de l'hôpital et revient périodiquement à la consultation, où on lui prescrit de l'Hépatrol injectable et du Pancrinol par la bouche.

Son état empirant, et des *ménorragies* abondantes durant depuis quinze jours, elle est réhospitalisée le 26 décembre 1930.

L'examen de sang donne :

Globules rouges	545.000
Hémoglobine	10 %
Valeur globulaire	0,91
Globules blancs	3.900

L'examen clinique, en plus des signes trouvés lors du premier examen, montre un signe du lacet particulièrement net après 3 minutes de compression du coude.

Temps de saignement 1 heure et demie

Temps de coagulation 10 minutes

Irrétractibilité complète du caillot dans un tube et presque complète dans un autre.

Ebauche de coagulation plasmatique.

Le 29 décembre : Malgré une transfusion de 300 cc., les *ménorragies* subsistent aussi abondantes. Le pouls est rapide, entre 120 et 130.

On fait plusieurs piqûres d'Anthéma, tout en maintenant le traitement à l'Hépatrol en injection.

Le nombre des globules rouges est de 560.000, celui des blancs de 2.700, avec une valeur globulaire de 0,89.

Le signe du lacet est toujours positif.

Les *ménorragies* résistant au traitement précédent, on fait subir à la malade de la radiothérapie de la rate.

Elle a une séance par jour pendant trois jours consécutifs, de 200 R. chacune. Dès le lendemain de la première séance, diminution considérable des ménorragies; les deux jours suivants, celles-ci sont insignifiantes, mais reprennent ensuite aussi abondantes que précédemment.

Le 1^{er} janvier, transfusion de 340 cc.

Le 2, le temps de saignement est de 55 minutes; celui de coagulation de 39 minutes. Le signe du lacet est toujours positif, avec cette différence cependant que les éléments purpuriques sont moins nombreux. Pas de purpura, ecchymoses multiples.

Le 10, les *métrorragies* reprennent plus abondantes; la malade fait une *hémoptysie*: on fait une injection d'extrait hypophysaire et une nouvelle transfusion suivie d'une poussée thermique à 39°2.

Le 15, l'état anémique et les *hémorragies* augmentant sans cesse, la malade est emmenée mourante par sa famille.

Une numération globulaire, quelques jours avant son départ, avait donné :

Globules rouges	620.000
Hémoglobine	10 %
Valeur globulaire	1,8
Globules blancs	1.200
Polynucléaires neutrophiles	46 %
Polynucléaires éosinophiles	1
Moyens mononucléaires	19
Grand mononucléaires	6
Lymphocytes	21
Myélocytes neutrophiles	7
Normoblastes	1
Noyau libre	2
Plaquettes	Très rares

Dès l'entrée de cette malade à l'hôpital, le Doc-

teur Aubertin avait été frappé de l'importance des *phénomènes hémorragiques* et avait attiré notre attention sur cette forme spéciale d'anémie plastique. L'histoire de la maladie devait pleinement confirmer cette notion et montrer que chez elle, les phénomènes hémorragiques n'étaient pas des accidents terminaux, puisqu'ils ont duré pendant tout le séjour de la malade à l'hôpital, mais qu'ils faisaient bien partie intégrante de l'affection. En effet, dès le début de l'observation, les *phénomènes hémorragiques* et en particulier le *purpura* étaient extrêmement marqués. On aurait pu, si on s'était fixé aux données classiques sur la gravité des phénomènes hémorragiques dans la maladie de Biermer, porter un pronostic immédiatement fatal, ce qui eût été faux, puisque la malade s'améliora au point de quitter l'hôpital.

Cette observation représente donc une véritable « *Forme hémorragique de l'anémie plastique type Biermer* ».

Nous avons recherché dans la littérature s'il existait des observations analogues : nous n'en avons trouvé que quelques cas rares, mais aucun aussi typique que celui décrit plus haut.

OBSERVATION II

Anémie pernicieuse plastique avec grosses épistaxis
(Service du Professeur Jeannin) (Inédite)

Femme de 23 ans, envoyée dans le service de maternité de la Pitié, parce qu'à la suite d'un accouchement, a présenté de la fièvre et une pâleur cireuse.

Antécédents héréditaires : rien à signaler.

Antécédents personnels : Etant donné l'état de la malade, il est difficile de l'interroger ; on peut cependant lui faire préciser que, surtout depuis deux mois, elle s'est aperçue qu'elle pâlisait et se sentait de plus en plus fatiguée ; elle a cependant continué son travail dans un atelier de dorure.

Elle a eu une première grossesse en 1926, et a fait un avortement de deux mois ; la deuxième grossesse, actuelle, s'est terminée par un accouchement prématuré à sept mois d'un enfant vivant ; celui-ci présentait à son entrée à l'hôpital une hémorragie du cordon, due, selon toute vraisemblance, à une ligature défectueuse, et est mort deux jours après.

Il n'y a pas eu d'hémorragie de la délivrance.

Examen à l'entrée, le 2 février 1931 : On est frappé par une décoloration considérable de la peau et des muqueuses, du tremblement et une température aux environs de 40°.

L'examen systématique de tous les appareils se révèle négatif : rien aux poumons, ventre souple.

On fait à la malade une transfusion de 250 cmc. de sang, laquelle n'apporte aucune amélioration.

Le 3 février, la pâleur est croissante, et on note une légère épistaxis.

Le 6 février, l'état de la malade empire, son ventre est ballonné, la température est à 40°4, le pouls à 140, la respiration à 38 à la minute.

Les épistaxis deviennent très abondantes et nécessitent un tamponnement nasal et une piqure d'anthéma. Quelques pertes vaginales séro-sanguinolentes. Le Docteur Aubertin, appelé en consultation, prescrit l'Hépatrol à la dose de six ampoules par jour.

Un examen hématologique donne les résultats suivants :

Hémoglobine	30 %
Globules rouges	1.030.000
Globules blancs	13.500
Valeur globulaire	1,05
Anisocytose, mégalocytose, basophilie.	
Polynucléaires neutrophiles	65,5
Mononucléaires	18
Grand mononucléaires	4,5
Lymphocytes	9,5
Myéloblastes	2
Cellules de Türck	1
Microblastes	1
Normoblastes	5,5
Intermédiaire	1
Mégaloblaste	1
Mégaloblaste à noyau pycnosé	1
Normoblaste à noyau pycnosé	1

La malade succomba le 9 février.

On a eu affaire ici à une anémie pernicieuse gravidique ayant évolué avec une grande rapidité. Les *épistaxis* ont été abondantes et ont influé dans une certaine mesure sur la rapidité de la déglobulisation. Il faut noter, d'autre part, qu'au cours de l'anémie pernicieuse gravidique, les hémorragies de la délivrance ne sont pas d'une fréquence extrême : nous n'en avons rencontré que quelques cas seulement.

Nous allons voir maintenant deux cas dans lesquels il y a eu très peu d'hémorragies, mais qui ont présenté à l'examen des signes d'un *syndrome hémorragipare*.

OBSERVATION III

Inédite. — Service de M. le Professeur agrégé Aubertin

Mme Pa..., 55 ans, entre à l'hôpital, envoyée par son médecin, parce que, depuis quelque temps, elle se sent très fatiguée, a perdu l'appétit, et a pâli de façon inquiétante.

Rien d'important dans les antécédents héréditaires. Elle est mariée, a deux enfants bien portants ; n'a jamais fait de fausse-couche. Pas de maladies infectieuses dans ses antécédents personnels ; elle a eu, vers l'âge de 40 ans, une congestion pulmonaire dont elle a été assez longue à se remettre. La malade dit avoir toujours eu le teint pâle, mais c'est seulement depuis juin 1930 qu'elle s'est mise à ressentir une grande fatigue et qu'elle a remarqué une pâleur sans cesse grandissante.

D'autre part, à partir de cette période, le moindre heurt produisait des *ecchymoses* sur le corps.

Depuis trois mois, léger œdème malléolaire.

La malade, qui a toujours eu des *règles abondantes*, est encore réglée. Au mois de janvier 1931, elle a eu deux fois ses règles, avec une abondance inusitée.

Depuis le début de sa maladie, elle a, dit-elle, maigri de quatorze kilos.

Examen : A l'inspection, on voit une malade présentant une décoloration considérable de la peau et des muqueuses.

L'examen des poumons révèle des râles de congestion aux deux bases, avec une prédominance du côté droit.

Le cœur présente à l'auscultation un souffle à caractères anémiques, s'entendant aussi bien à la base qu'à la pointe ; d'autre part, arythmie extra-systolique assez

marquée; l'examen du foie, de la rate, de l'utérus, des reins, du système nerveux, est négatif.

Un examen globulaire donne :

Globules rouges	1.600.000
Hémoglobine	22 %
Valeur globulaire	0,61
Globules blancs	2.200
Grands mononucléaires	5 %
Moyens mononucléaires	8
Lymphocytes	20
Transitoires	2
Polynucléaires neutrophiles	62
Polynucléaires basophiles	1
Polynucléaires éosinophiles	2
Poikilocytose, Anisocytose	

Le signe du lacet, recherché au niveau du pli du coude droit, donne une quantité considérable d'éléments purpuriques, dont on rencontre encore quelques pétéchies à l'extrémité de la face dorsale du médius. Temps de saignement : 25 minutes ; temps de coagulation : dix minutes.

Plusieurs ecchymoses se voient au niveau du genou droit et sur le thorax.

On fait à la malade une transfusion de 200 cc., qui ne produit aucune réaction, sauf toutefois une légère élévation thermique. On analyse les urines, qui présentent des traces d'albumine. Le Bordet-Wassermann est négatif.

La malade sort peu après, emmenée par sa famille : nous n'avons pas pu constater la suite de l'évolution.

Cette observation est intéressante, parce qu'elle nous montre, se rajoutant à une anémie de Biermer, des signes d'un syndrome hémorragique. Le temps

de saignement de 25 minutes, le signe du lacet, nous montrent que nous avons affaire ici à une forme peu commune de l'anémie de Biermer. Il nous semble que ces formes à tendance hémorragique soient d'un pronostic plus grave.

OBSERVATION IV

Inédite

Il s'agit d'un homme de 66 ans, observé par MM. Aubertin et Hervé, présentant une atrophie des membres supérieurs, séquelle d'une polyomyélite de l'enfance.

Le début de la maladie actuelle, lent et progressif, a été caractérisé par une faiblesse extrême et une pâleur notable avec quelques troubles intestinaux.

À l'examen, décoloration des muqueuses et pâleur accentuée, dyspnée considérable, œdème malléolaire léger.

Souffle systolique de la base et souffles jugulaires.

Le foie, la rate et les ganglions sont normaux. L'examen des poumons est négatif.

En dehors de l'atrophie importante du membre supérieur droit, reliquat d'une lésion ancienne, pas de troubles nerveux.

Pas de fièvre, pas d'ictère ; les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. Le pouls bat à 90, la tension artérielle est de 12-8. L'examen du sang montre 920.000 globules rouges et 2.400 globules blancs. Poikilocytose et anisocytose. La formule leucocytaire montre un abaissement léger des polynucléaires à 50 %, sans formes leucocytaires anormales. Quelques rares globules rouges nucléés.

Le signe du lacet est fortement positif, très intense, après cinq minutes de compression.

Pas de purpura spontané, aucune gingivorragie, pas d'épistaxis.

Mais l'existence d'hémorragies rétiniennes, bien que non prouvée par l'ophtalmoscope, est fort probable, l'acuité visuelle du malade ayant diminué d'une façon notable.

On institua un traitement au foie de veau, on fit des injections d'hépatol et une transfusion de 180 gr.

La malade succomba trois jours après, sans avoir présenté d'autre phénomène hémorragique important.

Cette observation avait été retenue par M. Aubertin comme intéressante, à cause de la présence d'un signe de lacet très positif dans une anémie pernicieuse qui ne montrait pas d'autre phénomène hémorragique, et ensuite, ainsi que nous l'avons dit pour le cas précédent, au point de vue de l'intérêt pronostique de ce syndrome hémorragique fruste, puisque la mort survint rapidement après la constatation du signe du lacet.

OBSERVATION V

Weil (P.-E.) : *Le Sang*, 1929, p. 434

L., jardinier, entre le 30 novembre 1928 à l'hôpital. Ses premiers troubles remontent au mois de mai, où il fit un ictère apyrétique et qui s'atténua peu à peu. Depuis ce moment, la faiblesse n'a cessé de s'accroître ; gingivorragies depuis deux mois, continues, ecchymoses faciles.

Antécédents : Ictère non douloureux et fébrile en 1919, qui ne laissa pas de traces. Pas de syphilis. Ethylisme discret.

Examen : Homme pâle, non fébrile, non amaigri, œdème discret des malléoles. Rien aux poumons ni au cœur. Tension artérielle : 12,5—6,5.

Urines normales, système nerveux normal, foie normal.

La rate est perçue sous le rebord des fausses côtes.

Examen hématologique le 30 novembre :

Globules rouges	800.000
Hémoglobine	35
Valeur globulaire	2
Globules blancs	1.100
Polynucléaires	51
Eosinophiles	2
Basophiles	1
Moyens mononucléaires	39
Grands mononucléaires	3
Myélocytes neutrophiles	1
Myélocytes basophiles	1
Formes de transition	2
Temps de saignement	26 minutes
Temps de coagulation	56 minutes
Pas de rétraction du caillot.	
Signe du lacet	Très positif

Les hématies sont en majeure partie volumineuses et régulières.

Ilématoblastes très rares sur lames. Pas de basophilie, ni de globules rouges nucléés.

Traitement : 200 grammes de foie par jour.

Le 5 décembre :

Globules rouges	740.000
Hémoglobine	30

Valeur globulaire	2
Globules blancs	1.400
Polynucléaires	36
Eosinophiles	2
Moyens mononucléaires	50
Grands mononucléaires	3
Lymphocytes	6
Formes de transition	3

Traitement : deux ampoules de foie Carrion ; transfusion de 250 cmc. de sang.

Le 8 décembre : *épistaxis* abondante qui nécessite un tamponnement.

Le 11 décembre :

Globules rouges	1.060.000
Hémoglobine	30
Valeur globulaire	1,4
Globules blancs	900

Le 13, amélioration. Légère tendance *hémorragique* avec *gingivorragies persistantes*.

Le 15, transfusion.

Le 18 :

Globules rouges	1.060.000
Hémoglobine	30
Valeur globulaire	1,4
Globules blancs	800
Polynucléaires	42
Eosinophiles	2
Basophiles	2
Moyens mononucléaires	46
Grands mononucléaires	2
Formes de transition	6

Le 27, colique avec diarrhée, *épistaxis* et *gingivorragies* : 4 ampoules d'extrait hépatique Carrion.

Le 4 janvier, diarrhée avec sang dans les selles.

Le 7 janvier, la diarrhée est arrêtée, mais l'état hémorragique persiste : le chiffre des globules rouges est tombé à 910.000, et on trouve quelques normoblastes.

Le 13, *meloena* important ; température à 39. Transfusion.

Le 18, l'état général s'altère : diarrhée avec *meloena* et *gingivorragies* persistantes. On trouve :

Globules rouges	730.000
Hémoglobine	20
Valeur globulaire	1,3
Globules blancs	1.100
Polynucléaires	38
Eosinophiles	1
Moyens mononucléaires	43
Lymphocytes	5
Formes de transition	9
Normoblaste	1 pour 100 globules blancs

Le 4, depuis deux jours, *épistaxis* et *gingivorragies*.

Le 5, forte *épistaxis* nécessitant un tamponnement

On lui fait une injection de coagulène.

Le 8, il est emmené mourant par sa famille.

Cette observation est considérée par M. P.-E. Weil comme pouvant être rattachée à l'aleucie hémorragique.

On peut également la considérer comme une anémie de Biermer à évolution aiguë dont le syndrome hématologique tend, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, à se rapprocher du syndrome aplastique, répondant ainsi à la forme dénommée par Chauffard hypoplastique.

Quoi qu'il en soit de l'interprétation (et pour

notre part, étant donnée la formule leucocytaire du début, la présence de myélocytes et de globules rouges nucléés, nous le considérons comme une forme plastique), elle est intéressante par l'importance des phénomènes hémorragiques et l'échec du traitement.

DESCRIPTION DES HÉMORRAGIES

A. — Clinique.

Les Hémorragies rétiniennes

Dans leur ordre de fréquence, il semble que les hémorragies rétiniennes tiennent la première place et d'après certains auteurs (Hesse), elles pourraient par leur seule présence, faire différencier les anémies pernicieuses de certaines anémies chroniques : anémies cachectiques, cancéreuses ou secondaires.

Nous ne le croyons pas et savons qu'il a été rapporté dans la littérature médicale, des hémorragies rétiniennes dans certaines anémies autres que l'anémie pernicieuse cryptogénétique. Les hémorragies rétiniennes ne sont donc pas pathognomoniques.

Des statistiques que Willson et A. Evans Frank ont publiées au cours de leurs recherches à l'Hôpital John Hopkins de Baltimore, il résulte que sur 77 malades atteints d'anémie pernicieuse et auxquels on a fait subir systématiquement des examens ophtalmoscopiques, il a été noté huit cas normaux, trente-trois anomalies sans rapport avec l'anémie pernicieuse et seize cas d'hémorragies rétiniennes : parmi

eux, six présentaient des troubles unilatéraux, dix des hémorragies bilatérales et parmi deux de ces derniers malades, les hémorragies étaient excessivement sévères.

Pour Foster Moore, tout malade mourant d'anémie pernicieuse aurait présenté à un moment quelconque de sa maladie, des hémorragies rétiniennes.

Cabot, qui a examiné trente-six cas d'anémie pernicieuse au point de vue ophtalmoscopique a rencontré quinze fois des hémorragies rétiniennes.

* Nous ne serons pas aussi exclusifs que Foster Moore et nous nous rangerons volontiers à la statistique de Cabot qui prévoit dans plus de cinquante pour cent des cas des hémorragies rétiniennes.

Symptômes : Signes fonctionnels. — Les hémorragies rétiniennes peuvent parfaitement passer inaperçues du malade si leur siège est juxta-papillaire et au milieu des fibres optiques. Seul, un examen ophtalmoscopique pourra les déceler.

Lorsqu'elles siègent dans la région maculaire ou quand les lésions sont très étendues, les malades se plaignent subitement d'avoir devant les yeux un voile noir ou un trou noir, ou bien accusent une cécité complète.

Signes physiques. — Seul l'examen du fond de l'œil permet de faire le diagnostic. On peut rencontrer :

1° Des hémorragies, le long des vaisseaux en flammèches. Elles peuvent être punctiformes et parfois atteignent la grosseur d'une lentille et présen-

tent l'aspect en plaques. Elles sont de couleur rouge foncée et se distinguent nettement du tissu rétinien lui-même :

2° Des exsudats, qui apparaissent sous la forme de placards blanchâtres souvent légèrement surélevés et siégeant à la périphérie de la région maculaire ;

3° L'examen ophtalmoscopique décèle en plus des modifications du nerf optique, une papille légèrement saillante par œdème des fibres optiques.

Pronostic : Les hémorragies rétiniennes peuvent apparaître précocement dans l'anémie pernicieuse (Grawitz). Mais le plus fréquemment, elles surviennent à la période d'état et surtout à la fin. Si elles disparaissent rapidement, on aura affaire à une forme favorable d'anémie ; si, au contraire, les hémorragies rétiniennes sont graves (Hesse), l'anémie aura un pronostic beaucoup plus sombre.

Nous pensons que, dans l'état actuel de nos connaissances, il est difficile de fixer une règle mathématique au pronostic des anémies pernicieuses. Il a été décrit certaines formes dans lesquelles le traitement a influé d'une façon importante et définitive sur les phénomènes hémorragiques du fond de l'œil.

Autres hémorragies

Après les hémorragies rétiniennes, on rencontre surtout des *épistaxis* et des *gingivorragies*. Ces hémorragies sont en général dans la forme plastique, peu abondantes.

Mais dans les observations que nous présentons, elles ont pu un moment, causer la principale préoccupation thérapeutique et guider le pronostic.

Le *purpura* se manifeste d'une façon fréquente par quelques taches discrètes la plupart du temps. Chez deux de nos malades, l'éruption purpurique a constitué une véritable complication et s'est manifestée sous toutes ses formes, depuis la simple pétéchie jusqu'à la large ecchymose.

Quant aux autres hémorragies : *métrorragies*, *ménorragies*, *hématuries*, *hématémèses*, elles sont rares. Dans notre observation I, notre malade a présenté d'abord des ménorragies, ensuite des métrorragies profuses et incoercibles.

B. — *Hématologie.*

Nous avons bien affaire dans nos observations, à des cas d'anémie plastique, car, malgré des symptômes cliniques atypiques, nous avons des preuves hématologiques de plasticité et de réaction médullaire.

Mais où les résultats des examens de sang diffèrent des cas ordinaires, c'est dans les troubles de la coagulation, car dans les anémies plastiques, il y a, dit Aubertin, peu de troubles de la coagulation.

Dans nos observations, on trouve au contraire :

1^o Un prolongement du temps de saignement qui a pu aller chez la malade de l'observation I, jusqu'à une heure et demie ;

2° Un retard important de la coagulation, ayant pu atteindre quarante minutes ;

3° Une irrétractilité complète du caillot avec une ébauche de coagulation plasmatique ;

4° Une diminution considérable du nombre des plaquettes sanguines ;

5° Et un signe du lacet qui, négatif au début de la maladie (Observation I), s'est rapidement révélé positif. Dans les autres observations (II et III), le signe du lacet a existé malgré l'absence d'hémorragies.

C. — *Pronostic.*

Les hémorragies proprement dites et les signes d'un syndrome hémorragique sont, dans la plupart des cas, importants au point de vue pronostic. On peut dire que, dans le cas I, les hémorragies répétées et abondantes ont augmenté d'une façon notable le processus de déglobulisation.

CHAPITRE II

LES HÉMORRAGIES DANS LES ANÉMIES APLASTIQUES

Autrement importantes et présentant un tableau clinique beaucoup plus varié, sont ici les phénomènes hémorragiques.

Dans l'anémie plastique, ils étaient peu abondants dans la grande majorité des cas, et sans cesse au second plan du tableau clinique, ils ne prenaient une place importante que dans les cas rares dont nous avons montré quelques observations. Mais ici, les hémorragies sont plus abondantes, plus variées comme localisation. Elles sont la *règle* et leur absence est l'exception.

Elles tiennent cependant une plus ou moins grande place dans le tableau clinique, à tel point qu'à côté de la forme commune, Aubertin a pu décrire une forme hémorragique de l'anémie aplastique cryptogénétique.

Nous allons passer en revue, dans les observations qui suivent, les divers phénomènes hémorragiques.

OBSERVATION VI

Anémie pernicieuse sans réaction myéloïde

In Thèse Aubertin, page 195 (résumée)

S..., 19 ans, entre à l'hôpital, se plaignant de faiblesse et de palpitations.

On est immédiatement frappé par la pâleur de ses téguments, et on fait un examen de sang : le chiffre de 850.000 globules rouges et de 6.000 leucocytes, fait immédiatement poser le diagnostic d'anémie pernicieuse.

Antécédents héréditaires : Père alcoolique et syphilitique, mort d'hémorragie cérébrale. La mère a fait une fausse-couche et un enfant est mort à un mois, avec des symptômes non douteux de débilité congénitale.

Antécédents familiaux : Deux sœurs bien portantes, une sœur présentant un peu de faiblesse générale, sans signes bien nets de tuberculose pulmonaire, mais symptômes d'anémie. Un frère, venu à terme, mais pâle depuis sa naissance.

Antécédents personnels : Né à terme, toujours très pâle. A eu à 3 ans une bronchite ; plus tard : ophthalmie, rougeole, varicelle. A 10 ans, appendicite. A 15 ans, congestion pulmonaire gauche. Pas de syphilis, ni de blennorrhagie.

Il est impossible de préciser le début de sa maladie, l'enfant ayant toujours été pâle, mais avec une accentuation nette au moment de sa puberté. C'est depuis ce moment qu'il s'essouffle facilement, qu'il saigne quand il se coupe et présente des ecchymoses au moindre choc.

Un mois avant d'entrer à l'hôpital, il fait une grippe assez sérieuse, mais il ne suspend pas son travail.

Examen à l'entrée : Décoloration des téguments. Sur le thorax, l'abdomen et les membres, quelques taches

purpuriques. Sur les membres inférieurs, grandes ecchymoses.

Pas de ganglions, rate normale. Le foie déborde de deux travers de doigt les fausses-côtes.

Au cœur, souffle systolique au niveau de la région préventriculaire gauche. Aux jugulaires, il existe des deux côtés un bruit de diable très intense à renforcement systolique. Poumons normaux. Système nerveux : normal, sauf quelques troubles consistant en nuages passant devant les yeux.

Examen du sang, 11 juin :

Globules rouges	750.000
Globules blancs	5.600
Polyneutrophiles	22,5
Mononucléaires non granuleux	32,5
Lymphocytes	45
Plaquettes	Très rares

Pas de poïkilocytose, pas d'anisocytose, pas de polychromatophilie. Temps de coagulation : une demi-heure. Pas de rétraction du caillot. Absence complète de globules rouges nucléés.

La veille de la mort, le 27 juillet :

Globules rouges	320.000
Globules blancs	6.000
Polyneutrophiles	20
Mononucléaires non granuleux	32,5
Lymphocytes	42,5

Évolution : La maladie a continué sa marche progressive et fatale pendant 50 jours.

Des hémorragies diverses se montrèrent, peu intenses d'ailleurs : *petites taches purpuriques* spontanées, *ecchymoses* plus larges à la suite de légers traumatismes ; *petites épistaxis* peu abondantes.

Plus importantes furent les *hémorragies rétinienne*s : les troubles visuels devinrent plus accentués et l'acuité visuelle sembla baisser notablement.

A l'examen ophtalmoscopique : Double stase papillaire. Les papilles semblent se confondre avec la rétine environnante. La papille est saillante, les veines sont volumineuses et il existe autour de la papille des hémorragies veineuses.

Dans les derniers jours de la maladie, le sujet se plaignit de surdité. Par l'épreuve du diapason, on constata que la surdité était due à des lésions bilatérales de l'oreille interne (*hémorragies labyrinthiques probables*).

Le 23 juillet, affaiblissement extrême, pâleur plus intense, pas d'augmentation des hémorragies ; le malade est dyspnéique de plus en plus et meurt rapidement.

Cette observation représente le cas classique d'anémie aplastique. Les hémorragies, peu abondantes, ne peuvent être considérées ici comme un facteur de déglobulisation.

Le fait intéressant est représenté par la présence d'hémorragies rétinienne

s et d'hémorragies labyrinthiques terminales.

OBSERVATION VII

Muir (British medical journal)

In Thèse d'Aubertin, p. 220 (résumée)

Un enfant de 14 ans, malade depuis un mois environ, entre à l'hôpital pour *épistaxis, hématomèses et purpura*.

A l'examen, anémie intense, muqueuses exsangues, *hémorragies cutanées*.

Le nombre des globules rouges était de 800.000 à l'entrée, et de 640.000 quelques jours avant la mort. L'hémoglobine : 12 %, et leucocytes : 7.000. Les globules montrèrent très peu de modifications, à part une légère variation de diamètre et une légère poïkilocytose. On n'a trouvé ni mégalocytes, ni globules nucléés. Grande diminution des polynucléaires : 25 %. Lymphocytes : 70 % ; le reste est constitué par des mononucléaires hyalins. On n'a pu trouver d'éosinophiles ; les plaquettes sont pratiquement absentes.

Autopsie : *Pétéchies* sur le cerveau, le cœur, les muqueuses gastrique et abdominale. Foie brun jaunâtre, contient du pigment dans la moitié externe des lobules ; la région centro-lobulaire est atteinte de dégénérescence graisseuse. Dégénérescence graisseuse du myocarde et des petits vaisseaux de tous les viscères.

Organes hématopoïétiques : La moelle osseuse fémorale est composée de graisse blanchâtre avec léger *piqueté hémorragique*, mais on ne trouve pas de moelle rouge.

Dans cette observation, le tableau clinique est plus frappant : le malade est amené pour épistaxis, hématomes et purpura. On est en présence d'un véritable syndrome hémorragique.

Il faut, d'autre part, souligner ce que nous verrons maintes fois : l'absence presque complète de plaquettes.

OBSERVATION VIII

In Hirschfeld : Transformation aplastique de la moelle osseuse (résumée)

Jeune femme, âgée de 28 ans, présentant une asthénie marquée et de la décoloration de la peau et des muqueuses.

A l'examen, on notait chez elle surtout des *pétéchies* disséminées sur le corps, des *gingivorragies*. Un examen ophtalmoscopique montra de grosses *hémorragies rétinien-*
niennes.

Elle avait d'autre part des *ménorragies abondantes*, qui firent penser un moment à un avortement, car le col de l'utérus présentait une légère dilatation permettant le passage d'un doigt.

On trouva à l'examen du sang :

Globules rouges	1.200.000
Globules blancs	3.600
Petits Lymphocytes	72 %
Eosinophiles	0

L'anémie et les hémorragies augmentèrent rapidement et la malade mourut 12 jours après.

Hirschfeld, qui a particulièrement bien observé les cas d'anémie aplastique à forme hémorragique, qu'il a d'ailleurs étiquetés « Diathèses hémorragiques graves avec atrophie de la moelle osseuse », nous montre ici un tableau hémorragique complet, avec hémorragies rétinien-
niennes et ménorragies. Celles-ci ont pu faire suspecter un moment un avortement, le col de l'utérus étant entr'ouvert.

OBSERVATION IX

Dalton : *Transaction of the clinical Society of London*
In Thèse Accolas, Lyon, 1910, p. 101

Femme de 17 ans, admise le 9 décembre au King's College Hospital, dans un état trop grave pour être interrogée longuement ; elle dit cependant avoir vécu dans une grande misère. Pâle et faible depuis longtemps, elle

est réglée normalement, mais avec tendance aux *hémorragies*.

Il y a trois semaines, à la suite d'une violente hémorragie buccale, son état devient grave. La semaine suivante, à la suite d'*otorragies*, la malade devient sourde. Elle a aussi une *hématémèse*.

Etat actuel : Pas d'amaigrissement marqué. La peau, jaune citron, est couverte de *pétéchies*. Les muqueuses sont décolorées et les lèvres présentent des *hémorragies sous-muqueuses*.

A la mâchoire supérieure droite, au-dessus d'une molaire, existe un gros abcès gingival, fistulisé, d'où suinte en grande quantité du pus grumeleux.

Tous les organes sont normaux ; la rate et les ganglions ne sont pas hypertrophiés. Souffles anémiques.

Les urines sont pâles, contiennent des traces d'albumine.

Examen du sang :

Globules rouges	816.000
Hémoglobine	17 %
Valeur globulaire	1
Leucocytes	3.500
Polynucléaires	13 %
Lymphocytes	80 %

Pas de globules rouges nucléés ou déformés. Quelques globules de grande et petite taille (ces derniers surchargés de pigments). La température oscille entre 37°5 et 39°5. Les *hémorragies* continuent, en particulier par l'utérus. Des vomissements apparaissent ; le chiffre des globules rouges tombe à 480.000 avec 6.800 globules blancs, et la malade meurt cinq jours après son entrée à l'hôpital.

Autopsie : Graisse assez abondante, muscles normaux, sans dégénérescence graisseuse ou hyaline.

Péricardite avec *hémorragies péricardiques* étendues; *pétéchies* sous-endocardiques. Cœur petit avec dégénérescence grasseuse. Appareil respiratoire normal; appareils digestif et urinaire normaux, à part de nombreuses hémorragies sous-muqueuses et sous-séreuses, abondantes surtout au niveau de l'estomac.

Le cerveau, à part des *hémorragies* sous-arachnoïdiennes, est normal. Utérus normal, ovaires légèrement kystiques. Foie normal, sans fer libre. Rate petite et normale. Moelle osseuse vertébrale très pâle et peu abondante. Par frottis, on y trouve les cellules habituelles avec diminution du nombre des hématies nucléées, et augmentation des leucocytes.

Cette observation nous montre une anémie qui a évolué rapidement. Le syndrome hémorragique est particulièrement net et paraît remonter à la puberté de la malade, car elle avait depuis une tendance aux ménorragies. On peut supposer que la maladie, latente pendant plusieurs années, s'est subitement manifestée sous l'influence d'une cause que nous ignorons. Le fait intéressant est la présence d'*otorragies*, en plus des autres phénomènes hémorragiques.

OBSERVATION X

Anémie aplastique chez une primipare : Mort par hémorragie interne myocardique pendant l'accouchement.
(De Massary et P.-E. Weil.)

F. L..., âgée de 21 ans, entre à la Charité le 7 septembre 1907 pour faiblesse et anémie. La malade n'a jamais été très forte, mais surtout c'est depuis trois ou quatre mois que son état général s'est ébranlé; alors

apparurent les *épistaxis*, peu abondantes mais quotidiennes ; depuis deux mois, des *taches purpuriques* se sont développées sur les membres inférieurs, et depuis quelques semaines les *gencives saignent*.

Palpitations, essoufflement au moindre effort, éblouissements.

Dans les antécédents : fièvre typhoïde à l'âge de 7 ans ; pas d'enfant. Dans la famille, pas d'anémie, ni d'hémophilie.

A l'examen : décoloration de la peau et des muqueuses. La face et les malléoles sont légèrement œdématisées. L'intelligence paresseuse et la somnolence assez accentuée. Les *gencives* sont *saignantes*. D'abondantes *taches purpuriques* récentes couvrent les jambes et remontent sur le tronc et les membres supérieurs. La malade présente de nombreuses *ecchymoses* en rapport avec des heurts légers.

L'auscultation du cœur révèle un souffle systolique extra-cardiaque au niveau de l'infundibulum aortique ; il existe un bruit de diable au niveau de la jugulaire interne. Le pouls est à 112 dicrote. L'examen des poumons ne révèle rien d'anormal. Le foie a des dimensions normales, ainsi que la rate. Les réflexes rotuliens sont vibrants ; pas de clonus vrai ; le signe de l'orteil est en flexion.

L'utérus remonte à quatre travers de doigt au-dessus de la symphyse pubienne ; son col est légèrement ramolli ; une grossesse de quatre mois est certaine.

L'examen du sang :

Globules rouges	776.000
Globules blancs	5.900
Polynucléaires neutrophiles	57
Polynucléaires acidophiles	1 %
Lymphocytes et moyens mono.	35

Grands mononucléaires	7
Plaquettes	rares

Poikilocytose : légère déformation globulaire.

Le 17 septembre, la malade se réveille avec une parésie de la moitié gauche du corps, parésie qui rétrocede dans une dizaine d'heures.

Le 19, au matin, on constate de la lourdeur et de la maladresse de la moitié droite du corps ; la langue est déviée à gauche hors de la bouche. On pense, comme l'avant-veille, à une *épistaxis* méningée. La parésie rétrocede cette fois encore rapidement.

Les jours suivants, le suintement sanguin au niveau des gencives devient continu. La malade se plaint de voir trouble. On constate, à l'examen ophtalmoscopique, de nombreuses *hémorragies chorio-rétiniennes* disséminées sur toute la surface du fond des deux yeux. Le 18 septembre, la malade devient dyspnéique ; douleur dans le bas-ventre, les contractions utérines augmentent, les membranes se rompent sous le toucher.

L'engagement n'est pas commencé, la malade agonise et meurt peu après.

Autopsie. — Examen macroscopique :

Poumons sains. Cœur mou ; à la coupe, teinte *ecchymotique*, disposée en nappe, au-dessous du péricarde viscéral. L'ecchymose s'enfonce à un centimètre et demi de profondeur dans le muscle cardiaque, sans aller jusqu'aux piliers. Le foie, gras. Reins normaux. Rate saine d'apparence. La moëlle osseuse, fémorale, costale et humérale, est jaune. L'utérus renferme un fœtus en présentation transversale. Le cerveau présente, à la surface externe de son hémisphère gauche, deux *foyers ecchymotiques*, situés près du bord supérieur, l'un dans la région occipitale, l'autre un peu en arrière de l'extrémité supérieure du sillon de Rolando.

Examen microscopique :

Le foie et les reins sont normaux. Le myocarde est le siège d'une véritable *hémorragie interstitielle* qui a dissocié ses éléments ; les cellules du muscle sont séparées les unes des autres par du sang épanché entre elles. L'examen de la rate n'indique ni réaction myéloïde, ni réaction lymphoïde. Globules rouges et polynucléaires y semblent détruits en proportion moindre que normalement.

Les frottis de moëlle costale sont pauvres en éléments figurés ; on y trouve cependant des hématies nucléées, des myélocytes, quelques polynucléaires et éosinophiles. On note un arrêt de l'évolution des éléments myéloïdes par la prédominance des mégalo blastes et des normoblastes, et une proportion moindre de polynucléaires.

Ici, les examens nécropsiques donnent d'intéressants renseignements et nous montrent la généralisation des phénomènes hémorragiques.

On peut dire que la diathèse hémorragique, cause d'une hémorragie intra-myocardique, a produit la mort subite.

OBSERVATION XI

Archives des maladies du cœur, 1908. Gilbert et Weil

Mme W..., 21 ans, jeune femme mariée depuis un an, chez qui, sans raison apparente, survint une anémie intense, à la suite d'un voyage en Amérique. Au cours de cet état apparurent des *hémorragies* : *purpura* à longues ecchymoses récidivantes, *gencives fongueuses* et *saignantes*, *métrorragies*, *melæna*, *hématuries*.

Le 15 octobre 1905, un examen du sang donna les résultats suivants :

Globules rouges	1.710.000
Globules blancs	10.000
Hémoglobine	4,25
Valeur globulaire	1,13
Polynucléaires	87%
Lymphocytes	8
Grands mononucléaires	4
Eosinophiles	1
Hématoblastes	Très peu
Temps de coagulation	3 heures

La malade fait une *hémorragie rétinienne* avec perte de la vue dans un œil, diminution de l'autre. Elle présentait en outre des symptômes graves d'*hémorragie méningée* : raideur de la nuque, des membres, rachialgie, Kernig, exagération des réflexes, signe de Babinski, paralysie motrice oculaire, strabisme.

La température oscillait entre 37°5 et 39°. Pouls à 120, en hypotension. Ces signes augmentent d'intensité et l'on peut craindre une issue fatale prochaine.

A la suite d'une injection de 15 cmc. de sérum antidiphtérique, les hémorragies rétrocedent.

Mais, au début de 1906, rechute. Les *hémorragies gingivales* réparaissent et la mort survient en janvier 1906.

Nous avons dans cette observation un tableau complet des hémorragies. Il y a même des troubles nerveux causés par une *hémorragie méningée*. D'ailleurs, beaucoup de troubles nerveux rencontrés au cours des anémies pernicieuses relèvent d'une hémorragie survenue au niveau des centres.

Fait curieux, il y a eu une rémission, naturellement marquée par la cessation des hémorragies, et la rechute a été annoncée par des *gingivorragies*. Ici, comme dans nombre de cas, les phénomènes hémorragiques marchent de pair avec la déglobulisation, sans qu'on puisse dire qu'il y ait un rapport de cause à effet entre la perte de sang et la chute du nombre des globules.

OBSERVATION XII

*In Deganello : Purpura hémorragique et anémie
aplastique aiguë (résumée)*

Malade de 25 ans, ayant eu dans ses antécédents une grippe, est venu consulter en mars 1908, parce que, depuis quelques jours, il présentait des *épistaxis* abondantes et répétées qui nécessitèrent des tamponnements.

Examen : Le malade était pâle, avec les muqueuses décolorées. Sur le cou, le thorax et les bras, se voyaient des *hémorragies sous-cutanées* de différentes largeurs. Sa température au-dessus de la normale. Pouls à 75. L'examen de tous les appareils se révéla normal : la rate, non palpable, était perceptible.

Un examen du sang fait à l'entrée donna :

Globules rouges	1.325.000
Globules blancs	2.800
Hémoglobine	19 %
Valeur globulaire	0,71
Polynucléaires neutrophiles	13 %
Polynucléaires éosinophiles	0
Grands mononucléaires	4
Moyens mononucléaires	14
Lymphocytes	69

Pas de poïkilocytose, pas de globules rouges nucléés, pas de polychromatophilie.

Un deuxième examen donna le 16 mai : 750.000 globules rouges, 10 % d'hémoglobine. Le diagnostic qui s'imposait était celui d'anémie pernicieuse aplastique avec *diathèse hémorragique*.

A l'autopsie, on trouva une moëlle costale et fémorale jaune et inactive, avec très peu de globules nucléés, pas d'éosinophiles, peu de myélocytes, quelques lymphocytes. Hémosidérose intense dans le foie, la rate, la moëlle osseuse, les organes lymphoïdes, ces derniers étant légèrement hyperplasiés. Aucune lésion causale du côté des viscères.

Un examen histologique montra des *hémorragies multiples*.

OBSERVATION XIII

Anémie pernicieuse infantile : Babonneix et Paiseau

C... Louise, âgée de 11 ans, est amenée à l'hôpital des Enfants-Malades le 7 décembre 1908, parce que, depuis un mois, elle pâlit de façon inquiétante et qu'elle est sujette à de *fréquentes hémorragies*. Antécédents familiaux : montrent un frère mort en bas-âge, une sœur de 2 ans mal développée, un frère de 10 ans adénoïdien, une mère bien portante, mais un père syphilitique interné à l'Asile de Vaucluse pour paralysie générale probable. Comme antécédents personnels : on trouve une rougeole, une coqueluche à 4 ans ; depuis, l'enfant mangeait peu. Pendant la période qui a précédé les premières manifestations de la maladie actuelle, l'enfant aurait présenté une adénopathie cervicale qui semble avoir été considérée comme de nature bacillaire.

C'est il y a un mois et demi que sa santé a com-

mencé à s'altérer : l'enfant est devenue apathique et triste. Ce n'est que depuis 15 jours que cet état a pris une signification précise par l'apparition des *premières hémorragies*.

La malade a alors commencé à rendre quelques *cra-chats sanglants*, en même temps que se produisait sur la peau du tronc et des membres une éruption de petites *taches purpuriques* assez abondantes. Dès lors, elle n'a plus cessé de présenter au réveil une expectoration sanglante ; elle s'est mise à pâlir rapidement, et, au bout de huit jours, il est survenu une *épistaxis* abondante, incoercible, qui, malgré le traitement mis en œuvre, a persisté sans interruption de 8 heures du matin à 7 heures du soir.

A la suite de cet accident, la peau et les muqueuses se sont décolorées rapidement et la persistance des hémorragies buccales ont conduit notre malade à un état d'asthénie extrême.

L'enfant est en effet, à cette période, d'une pâleur saisissante ; on note une *éruption purpurique* formée d'éléments petits disséminés sur le tronc, l'abdomen, les membres, avec une prédominance nette au niveau du cou, et des plis de flexion des articulations. A côté des éléments récents rouge vineux, on trouve quelques taches jaunâtres, reliquat d'une poussée ancienne, et à la face interne de la jambe droite existe une *tache ecchymotique* de plusieurs centimètres de diamètre. Dans la cavité buccale, petites zones ecchymotiques au niveau du collet dentaire, avec *léger suintement sanguin*. La température varie de 37°5 à 38°2.

La malade, de plus en plus abattue, a l'embonpoint à peu près conservé. Le pouls est rapide, régulier, bien frappé, et à l'auscultation du cœur on note un souffle systolique ayant son maximum au foyer de l'artère pulmonaire et présentant tous les caractères des souffles ané-

miques. L'auscultation des poumons : quelques sibilances.

Foie normal ; la rate pas sensiblement hypertrophiée.

L'examen du sang le 8 décembre :

Hématies	1.674.000
Hémoglobine	25 %
Eucocytes	3.118
Polynucléaires	17 %
Lymphocytes	34
Grands mononucléaires	49

Pas de myélocytes, ni hématies nucléées ; on note seulement un peu d'anisocytose ; les hématies ont des dimensions supérieures à la normale, la coagulation paraît retardée.

Les jours suivants : *stomatorragies* persistantes.

Le 12 décembre, trois vomissements alimentaires, et on trouve quelques gouttes de sang dans les selles. L'examen du sang, ce jour, montre :

Globules rouges	1.050.000
Leucocytes	2.500
Polynucléaires	40 %
Lymphocytes	24
Grands mononucléaires	18
Moyens mononucléaires	18

La température monte à 40°. *Stomatorragies* continues.

Le 17 décembre, le nombre des globules rouges tombe à 625.000 et on note une disparition totale des globulins. La coagulation se fait dans 8 minutes, le caillot commence à se rétracter au bout de 2 heures et demie, sans coagulation plasmatique.

Le 18 décembre, les *stomatorragies* deviennent plus abondantes ; quelques vomissements striés de sang, douleurs abdominales.

Le 19 décembre, la température tombe à 35°8, le pouls est filiforme, le nombre des globules rouges à cette période est de 516.000, celui des globules blancs de 4.800.

Autopsie. — *Taches purpuriques* sur le corps. A l'ouverture de la cage thoracique, *foyer hémorragique* dans tout le poumon, au niveau de la surface de l'endocarde; *éruption purpurique*. Pas de lésion valvulaire. Dans la cavité abdominale, ganglions mésentériques tuméfiés et *hémorragiques*. La muqueuse gastrique est striée de *sugillations sanguines*. La rate est peu volumineuse.

Les reins et les surrénales sont normaux. Le thymus est persistant et volumineux. Du côté des centres nerveux, on constate l'existence d'une *hémorragie sous-arachnoïdienne* en nappe de la région temporo-occipitale et des sugillations sanguines disséminées, abondantes surtout au niveau du cervelet. La moelle des os longs est, au niveau du fémur, pâle et d'un jaune soufre; il en est de même des côtes. L'examen histologique des organes montre partout des foyers *hémorragiques*. Dans la moelle osseuse, les éléments dominants sont des lymphocytes; certains d'entre eux paraissent se transformer en myélocytes homogènes, d'autres en hématies nucléées, mais l'évolution de la plupart des myélocytes avorte, car ils paraissent ne pas se charger de granulations. En ce qui concerne les hématies nucléées, leur nombre est moindre de celui qu'il est habituel de constater dans une moelle osseuse en réaction normale, bien que l'on trouve quelques îlots normoblastiques.

Chez l'enfant, l'anémie pernicieuse est accompagnée aussi d'un syndrome hémorragique. Dans ce cas, crachats sanglants vraisemblablement dus à des

gingivorragies, car les hémoptysies sont exceptionnelles.

OBSERVATION XIV

In Dyke : Cas n° 2

Femme de 50 ans, mariée, cinq enfants, ayant eu, à l'âge de 30 ans, une crise de rhumatisme. En décembre 1922, la malade a eu une crise douloureuse dans la région lombaire du côté gauche. En avril, cette crise récidiva pendant quelques jours. Depuis ce temps et jusqu'à son admission; en septembre 1923, les crises revenaient par intervalles et son état empirait.

A l'admission, on voit une malade pâle, se plaignant principalement d'une douleur dans le dos, augmentant à la pression. Hyperesthésie abdominale à la palpation, mais rien d'anormal. Peu après son entrée, les douleurs se portèrent au niveau des membres supérieurs et des cuisses. Il fut d'abord impossible de diagnostiquer la nature de ces douleurs, mais plus tard il apparut qu'elles étaient osseuses. Malgré le traitement par l'arsenic et le fer, la pâleur et l'asthénie augmentaient. Par piqûres au lobule de l'oreille, on s'aperçut d'une augmentation du temps de saignement, allant de 15 minutes à une demi-heure. En octobre, la rate fut palpable et augmenta progressivement. A cette période, les *épistaxis*, peu abondantes mais continues, apparurent et durèrent jusqu'à la mort. Le 15, on fit une ponction veineuse en vue d'une hémoculture : en appliquant un garrot au bras, on reproduisit un cercle de *taches purpuriques*. L'hémoculture fut négative.

Pendant tout son séjour à l'hôpital, la malade présentait une température irrégulière, des périodes d'apyrexie, et, à la fin, hyperthermie vespérale.

Le 19 septembre 1923, l'examen hématologique avait été le suivant :

Hématies	3.000.000
Hémoglobine	45
Valeur globulaire	0,75
Globules blancs	8.700
Polynucléaires neutrophiles	7 %
	(328 par mm ³)
Polynucléaires éosinophiles	0
Polynucléaires basophiles	1 %
	(46 par mm ³)
Lymphocytes	91 %
Grandes cellules hyalines	14
Plaquettes	20.000

Le 18 octobre 1923, l'examen du sang donna les résultats suivants :

Hématies	1.454.000
Hémoglobine	21
Valeur globulaire	0,7
Globules blancs	900
Polynucléaires neutrophiles	10 %
Polynucléaires éosinophiles	0
Lymphocytes	90
Plaquettes	absence complète

AUTOPSIE. — A part une abondante graisse, tous les organes, sauf la rate augmentée de volume, paraissent normaux. On examina la moelle osseuse du fémur gauche : l'os contenait une moelle rouge foncé, couleur de gelée.

A l'examen au microscope, il était clair que la couleur si spéciale de la moelle fémorale était due à une *hémorragie dans le canal médullaire*. Des coupes ne montrèrent pas de tissu hématopoïétique, mais des masses d'hématies en voie de désintégration, ainsi que de la

fibrine. C'était l'aspect d'une *hémorragie* nettement récente, dans laquelle l'hémoglobine se désintégrait des hématies, mais où les éléments ne s'étaient pas encore organisés.

Les examens ultérieurs montrèrent quelques colonies de streptocoques situés dans la moelle. On trouva aussi des strepto dans la rate et le foie.

Ce cas est intermédiaire entre l'anémie aplastique et l'aleucie hémorragique, dont nous étudierons plus loin les manifestations hémorragiques. Il est vrai que toutes ces affections, où coexistent à la fois des syndromes anémique et hémorragique, ne peuvent être, dans l'état de nos connaissances, considérées comme étant absolument étrangères les unes aux autres : si elles se distinguent hématologiquement, ces affections sont presque analogues, tant au point de vue clinique que pronostic. Il faut remarquer, dans ce cas, l'existence d'une douleur que l'auteur qualifie d'osseuse, et vraisemblablement causée par des *hémorragies* dans la moelle osseuse.

OBSERVATION XV

Anémie aplastique aiguë cryptogénétique

Gandy (Ch.) et Baize (P.).

Le nommé M..., âgé de 45 ans, entre à l'hôpital le 10 novembre 1929 pour asthénie, essoufflement et pâleur. Ces symptômes remontent à deux semaines environ, à la suite d'une crise « d'entérite », le sujet a ressenti une fatigue de plus en plus marquée et présentait de la céphalée, des *épistaxis* et surtout une pâleur crois-

sante qui effraie son entourage et le détermine à rentrer à l'hôpital.

Examen. — On est frappé par la pâleur du sujet, le visage n'est pas amaigri, les conjonctives sont blanc-jaunâtres, les paupières légèrement bouffies, muqueuses décolorées. Le malade accuse de la faiblesse, des vertiges, des bourdonnements d'oreille, de l'essoufflement, l'appétit est conservé, il n'y a ni fièvre, ni amaigrissement notable.

L'abdomen est souple, un peu douloureux à la palpation.

Le foie et la rate semblent normaux ; pas d'adénopathie.

Les bruits du cœur sont assourdis et l'on perçoit dans la région de la base un souffle extra-cardiaque, le pouls est régulier, la tension artérielle a 12,6 — les poumons sont normaux.

L'examen du système nerveux montre seulement des réflexes rotuliens vifs, le réflexe plantaire se fait en flexion, les réflexes pupillaires sont normaux, l'urine est abondante, dépassant constamment 3 litres par vingt-quatre heures ; elles sont normales.

L'examen hématologique donne les résultats suivants :

Hématies	1.370.000
Leucocytes	3.400
Plaquettes	18.400
Polynutrophiles	20 %
Polyéosinophiles	1 %
Lymphocytes	56"
Moyens et grands mononucléaires	17
Hémoglobine	25
Valeur globulaire	0,9
Résistance globulaire	46—34

Temps de saignement	21 minutes
Temps de coagulation	13 minutes
Le caillot irrétractile	
Urée sanguine	0 gr. 30

Fait très important : on ne trouve pas d'hématies nucléées, même après examen patient. Pas de myélocytes ; pas de poikilocytose, ni polychromatophilie, ni anisocytose.

On porte le diagnostic d'anémie grave aplastique cryptogénétique.

EVOLUTION. — Le traitement a consisté dans l'emploi de la méthode de Whipple (6 ampoules d'Hépatrol par jour associées à 250 grammes de foie de veau cru), du fer à forte dose et des transfusions sanguines peu abondantes mais répétées, 4 transfusions ont été faites dans un mois, les deux dernières ont été mal tolérées.

Malgré cette thérapeutique, l'évolution est rapide. Au cours de décembre 1929, le chiffre des globules rouges tombe à 850.000, la pâleur s'accroît et l'asthénie devient telle que le malade ne peut s'asseoir dans son lit. Vers le 20 décembre, on note quelques *épistaxis*, du *purpura* sur les membres inférieurs et surtout une baisse de l'acuité visuelle liée à l'apparition d'hémorragies rétiniennes bilatérales constatée à l'examen ophtalmoscopique pratiqué le 23 décembre ; pendant tout ce temps, la température est restée normale, la tension artérielle suffisante, la diurèse abondante au point qu'une radiographie de la selle turcique est pratiquée d'ailleurs sans révéler rien d'anormal. Vers le 15 janvier, le chiffre des hématies est à 600.000. Le malade ne s'alimente plus, l'anorexie s'installe en même temps qu'apparaissent de la céphalée, de la torpeur, du *purpura*, du *melæna*, des *épistaxis* à répétition. Le 21 janvier, l'examen hématologique est le suivant :

Hématies	462.000
Leucocytes	1.200
Plaquettes	absentes
Hémoglobine	10
Valeur globulaire	1
Polyneutrophiles	23 %
Polyéosinophiles	1
Polybasophiles	0
Lymphocytes	48
Monocytes	28
Hématies nucléées	0

Le malade, agité, fait plusieurs syncopes. Le 23 janvier, torpeur et agitation alternent, il y a hypothermie et la mort survient par syncope. La durée totale de l'évolution ayant été de deux mois et demi.

AUTOPSIE. — On constate les lésions banales des anémies graves : décoloration des muqueuses, *suffusions hémorragiques* sur les plèvres, la péricarde, le péritoine, etc., etc...

Mais la lésion essentielle est la teinte de la moelle osseuse qui, au niveau du fémur et des côtes, se montre jaune, grasseuse, avec de rares points rougeâtres. Histologiquement, elle présente l'aspect en moelle de sureau dû à l'existence d'innombrables vésicules graisseuses entre lesquelles on ne constate que de très rares éléments cellulaires ; les plus nombreux sont des lymphocytes et de moyens mononucléaires dont quelques-uns à protoplasma fortement basophile se rapprochent des cellules primordiales. Au niveau des points rougeâtres, on trouve en petit nombre des myélocytes, quelques mégakaryoblastes à noyau pycnotique, mais ni polynucléaires, ni mégacaryocytes.

Le foie est de volume normal, pâle, avec des zones de dégénérescence grasseuse ; la rate est plutôt petite

(110 grammes); foie, rate et reins présentent en outre des traces de surcharge ferrique.

Les poumons présentent quelques *infarctus* gros comme une noisette et un œdème assez important, probablement agonique. Le cœur est normal; il y a environ 50 centimètres cubes de liquide citrin dans le péricarde. Les ganglions lymphatiques sont normaux.

On n'a constaté, malgré une recherche soigneuse, ni tuberculose, ni néoplasme, ni endocardite, ni néphrite chronique. Les organes contenaient de nombreux germes d'espèces diverses provenant probablement de la pullulation cadavérique.

Ici encore, le syndrome hémorragique voisine avec le syndrome anémique.

Ainsi que le disent MM. Gandy et Baizé: « Le diagnostic du purpura hémorragique ou d'anémie aplastique ne dépend le plus souvent que de l'importance relative de l'un ou l'autre syndrome. »

OBSERVATION XVI

Un nouveau cas d'anémie aplastique cryptogénétique

P.-N. Deschamps et E. Mourrut

Ti.: Charles, âgé de 19 ans, employé de bureau, entre à Lariboisière le 22 juillet 1930, pour un état d'anémie extrêmement marqué.

Histoire de la maladie: Les symptômes de l'affection remontent au mois de mai dernier.

A ce moment, sont apparus un amaigrissement marqué et une perte de force qui allèrent en s'accroissant progressivement en même temps que survenait une pâleur de plus en plus marquée du visage et des téguments,

accompagnée d'*épistaxis répétées* et d'un *saignement continu des gencives*. Le malade continue cependant quelque temps sa vie habituelle ; mais, souffrant d'étourdissements répétés, d'arthralgies et de myalgies diverses.

Dans les antécédents, on ne relève qu'une rougeole. Il est à noter cependant, que depuis l'âge de 13 ans, notre malade paraît avoir surpris son entourage par la pâleur anormale de ses téguments, ainsi que par la fréquence de poussées fébriles d'origine indéterminée.

Symptômes à l'entrée : On est, dès le prime abord, frappé par la pâleur extrême du malade. La peau est cireuse, d'aspect cadavérique, les sclérotiques bleuâtres, les lèvres, les gencives extrêmement décolorées. L'amaigrissement est très notable, puisque le poids du malade est passé de 56 kilos à 48 kilos. Le malade se plaint d'une dyspnée intense au moindre effort, ainsi que de palpitations. Il est sujet à des poussées fébriles, qui ont pu certains jours atteindre 39. Les *épistaxis* sont fréquentes, et les gencives sont le siège d'un *suintement sanguin* faible, mais continu.

L'examen viscéral révèle les symptômes suivants :

Au niveau du cœur, on constate un souffle systolique de la pointe, très discret et très localisé, sans irradiations nettes. La tension artérielle est 11—6,5 au Vaquez.

Le foie est normal, la rate percutable sur trois travers de doigt, non palpable.

L'examen du poumon est négatif ; les réflexes tendineux, ainsi que les réflexes oculo-pupillaires, sont absolument normaux.

L'examen des téguments montre quelques rares *pétéchies*.

Marche de la maladie. — Dès le lendemain de son entrée, on institue un traitement par le foie de veau en

nature. Le 4 août, on pratique une transfusion de 150 cc. qui est suivie d'une réaction très violente.

A partir du 5 août, le foie de veau est remplacé par l'Hépatrol, à la dose de deux ampoules par jour.

Le 11 août, on voit apparaître un souffle systolique de la base.

Le 25 août. Transfusion de 120 cc. Celle-ci provoque à nouveau une réaction générale violente, avec poussée thermique à 39°. On voit à cette occasion, apparaître des *taches purpuriques* au niveau du pli du coude.

Le 4 septembre, la pâleur des téguments s'est extrêmement accentuée. Le poids a cependant augmenté de 2 kilos et le malade pèse 50 kg. 500. Il se sent moins faible et peut sortir dans le jardin. La température demeure normale. Les *épistaxis* et les *gingivorragies* se produisent presque continuellement.

Le signe du lacet est fortement positif.

On utilise toutes les thérapeutiques : foie de veau, insuline, transfusion.

A partir du 11 septembre, le malade se plaint de troubles visuels, caractérisés par une sensation de brouillard devant les yeux.

L'examen ophtalmoscopique révèle des *hémorragies rétiniennes* très diffuses avec œdème papillaire.

Les *épistaxis* et les *gingivorragies* s'accroissent. On constate des *ecchymoses* spontanées, quelques bourdonnements d'oreilles.

Le signe du lacet est très fortement positif.

Le 21 septembre se déclare brusquement une hémiparésie du côté gauche du corps, qui disparaît au bout de dix minutes.

Le 22 septembre, apparition de myalgies et d'arthralgies multiples avec une explosion de *taches purpuriques* et *ecchymotiques*.

Le malade meurt le 28 septembre.

Examens de laboratoires. — Le 26 août :

Globules rouges	1.000.000
Globules blancs	4.200
Hémoglobine	35 %
Lymphocytes	60
Moyens mononucléaires	16
Grands mononucléaires	2
Polynucléaires neutrophiles	15
Polynucléaires éosinophiles	5
Formes de transition	3
Temps de saignement	20 minutes
Temps de coagulation	10 minutes
Caillot	Irrétractile

Le 22 septembre :

Globules rouges	590.000
Globules blancs	2.100
Hémoglobine	30 %
Lymphocytes	22
Moyens mononucléaires	27
Grands mononucléaires	13
Polynucléaires neutrophiles	29
Polynucléaires éosinophiles	3
Formes de transition	6
Plaquettes	33.000
Temps de saignement	Plus d'une heure
Temps de coagulation	5 minutes
Caillot	Irrétractile

A aucun moment, il n'a été constaté d'anisocytose, ni de poikilocytose, ni d'hématies polychromatophiles. Enfin, les hématies nucléées ont été constamment absentes.

Ce cas est riche en *hémorragies*. Il est intéressant de noter que le temps de saignement, de 20 mi-

nutes le 26 août, est monté, en un mois, à plus d'une heure. La destruction des globules s'est faite parallèlement à celle des plaquettes. Nous voyons de plus en plus que, comme dit Aubertin, l'anémie aplastique est une altération médullaire totale.

OBSERVATION XVII

Anémie aplastique cryptogénétique à forme aiguë fébrile

P.-N. Deschamps et P. Baize

Mme F..., couturière, âgée de trente-deux ans, entre le 3 septembre 1929 à Lariboisière, dans l'un des services de chirurgie, avec le diagnostic d'hématocèle rétro-utérine. Dès le lendemain, elle est transportée salle Rabelais, dans le service du Professeur Clerc.

Histoire de la maladie : Le début des accidents qui ont motivé l'entrée de la malade à l'hôpital remonte au 10 août 1929. A cette date, elle s'est sentie brusquement fatiguée, et les jours suivants la perte des forces a été en s'accroissant, en même temps qu'une dyspnée pénible faisait son apparition et que la malade même et son entourage remarquaient une pâleur du visage et des mains progressivement accrue. Le 21 août, sans cause apparente, survient une *gingivorragie* peu abondante, mais qui se prolonge et persiste encore le jour de l'entrée. Le 22 août, le *syndrome hémorragique* se complète par une *épistaxis* et, le 28 août, alors que les règles avaient cessé dix jours auparavant, par une *métrorragie abondante*, accompagnée de douleurs abdominales et d'une élévation thermique. Cet ensemble de symptômes fait porter à tort le diagnostic d'hématocèle et motive l'admission à l'hôpital, où le premier examen pratiqué

démontre qu'il s'agit en réalité d'un *état hémorragique avec anémie intense*.

Dans les antécédents, on ne décèle rien de notable. La malade a toujours joui, jusqu'à l'affection actuelle, d'une santé normale. On ne relève chez elle aucune trace d'un syndrome anémique quelconque, et aucune cause toxique ou autre, susceptible d'expliquer l'état actuel. Elle a eu trois enfants nés à terme, et actuellement bien portants, mais pas de fausse-couche.

Symptômes à l'entrée : On se trouve en présence d'une femme qui présente tous les signes d'une anémie intense. Les téguments sont d'une pâleur cireuse, les muqueuses gingivales et jugales sont exsangues, les sclérotiques bleuâtres. Cette anémie s'accompagne, d'autre part, d'un *syndrome hémorragique évident*. Il existe des *taches purpuriques* sur l'abdomen et au niveau des plis de flexion des membres, de même que des *ecchymoses spontanées* sur divers autres points du corps. Les *gencives* sont le siège d'un suintement sanguin peu abondant, mais continu. Par contre, il n'y a pas trace d'angine.

L'exploration des organes hémopoïétiques demeure négative. On ne constate aucune adénopathie, notamment au niveau de la région cervicale. La rate n'est pas augmentée de volume. Le foie déborde légèrement le rebord costal. Notons une légère sensibilité à la pression au niveau du manubrium sternal. Les poumons sont normaux. Les bruits du cœur sont sourds, et il existe un léger souffle systolique à caractère extra-cardiaque le long du bord droit du sternum. La tension artérielle est de 13—8 au Vaquez-Laubry.

La diurèse atteint un litre par 24 heures. La pression des fosses lombaires n'est pas douloureuse et ne révèle rien d'anormal. Le corps utérin, exploré par la palper bi-manuel, apparaît un peu gros. Le col est ferme et irrè-

gulier. La température est élevée : 38,5 à 39. L'aspect général éveille l'idée d'une infection aiguë. Le pouls est rapide, aux environs de 120, et l'on est frappé de l'atteinte profonde de l'état général.

L'examen hématologique montre qu'il s'agit d'une anémie aplastique avec déglobulisation intense et rapidement progressive, associée à une absence complète de signes hématologiques de régénération de la moelle osseuse.

Examen du sang le 4 septembre :

Hématies	1.250.000
Hémoglobine	20 %
Valeur globulaire	1,2
Globules blancs	2.300
Lymphocytes	12
Moyens mononucléaires	20
Grands mononucléaires	28
Polynucléaires neutrophiles	4
Polynucléaires éosinophiles	4

Légère anisocytose, pas de poïkilocytose.

Un examen hématologique fait le 10 septembre montra une chute du nombre des hématies à 465.000 et celui des leucocytes à 1.400.

Il existait d'autre part un *syndrome hémorragique manifeste*. Le 7 septembre, alors que le temps de coagulation ne dépassait pas sept minutes, le temps de saignement atteignait onze minutes et demie et le *caillot était irrétractile*.

Notons encore la *thrombopénie* : le chiffre des plaquettes s'étant abaissé à 68.000. Enfin deux hémocultures, pratiquées respectivement les 4 et 9 septembre, sont demeurées négatives.

Marche de la maladie. — L'évolution, à partir de l'entrée à l'hôpital, se précipite en quelques jours.

Admise dans notre service le 4 septembre, la malade décline rapidement, la fièvre persistant jusqu'à sa mort aux environs de 39°. L'ingestion quotidienne de 200 grammes de foie cru, ainsi que deux transfusions de 150 cmc., pratiquées les 5 et 9 septembre, ne parviennent pas à enrayer l'aggravation clinique et ne provoquent aucun indice, si faible soit-il, de régénération globulaire. Dès le troisième jour, d'ailleurs, le foie en nature, mal supporté, doit être remplacé par l'hépatol, dont la malade ingère deux ampoules quotidiennes jusqu'à la veille de la mort. Malgré tous les efforts thérapeutiques, l'état ne cesse d'empirer. Le 10 septembre, une *abondante métrorragie* se produit. La pâleur, l'asthénie sont extrêmes, les *pétéchies* et les *ecchymoses* se multiplient et la malade meurt le 11 septembre dans la soirée.

Autopsie. — Celle-ci fut pratiquée trente-deux heures après la mort et les altérations cadavériques étaient déjà très intenses.

A l'ouverture du corps, on note la pâleur extrême de tous les organes et de nombreuses *suffusions hémorragiques* à la surface de ceux-ci, de même que sur les diverses séreuses et notamment sur le péricarde.

La section du sternum et des côtes montre qu'à ce niveau la moelle osseuse est de couleur gris-jaunâtre, pâle et d'aspect gras. La rate est de volume et d'aspect normaux. Le foie, en partie putréfié, pèse 1.450 grammes. Les ganglions sont indemnes.

Au niveau des poumons, on note un foyer de splénisation du sommet droit, centré par un gros tubercule crétaé, et accompagné de fortes adhérences pleurales.

Le cœur est flasque et mou, sans lésion d'endocardite.

A la section des reins, le parenchyme est exsangue, avec quelques suffusions sanguines au niveau des pyramides.

L'utérus, du volume d'une petite orange, est ferme et ne présente aucun signe de grossesse, de même que les ovaires qui sont de volume normal.

Sur les frottis de moelle osseuse, sternale et costale, on constate seulement la présence de rares lymphocytes et moyens mononucléaires, mais aucun polynucléaire ni aucune forme leucocytaire embryonnaire.

Dans cette observation, très différente de la précédente, l'évolution est rapide, les hémorragies abondantes. Avoisinant avec le syndrome d'hémogénie et la thrombopénie, on note une leucopénie marquée avec hypopolynucléose.

Cette observation ressemble sur plusieurs points aux syndromes que nous étudierons dans un chapitre : les aleucies hémorragiques.

Nous pensons, avec notre maître Aubertin, qu'il n'y a pas de cloisons étanches entre ces différents syndromes et que les découvertes futures nous montreront, selon toute vraisemblance, qu'en réalité ces affections ont des causes peu différentes les unes des autres.

DESCRIPTION

A. — Clinique.

Cliniquement, toutes les observations dont nous avons montré précédemment les particularités, entrent dans le cadre de l'anémie aplastique.

Ainsi qu'on vient de le voir, les phénomènes hémorragiques tiennent une place importante, même dans les formes communes de la maladie. Dans les

formes hémorragiques, elles ont une influence considérable dans le processus rapide de déglobulisation, et, par là même, ont une importance pronostique d'une grande valeur.

Il semble que les plus fréquentes soient les *épistaxis*, le *purpura*, les *gingivorragies*. Viennent ensuite les *grandes hémorragies viscérales*. Plus rares encore sont les *hémorragies* au niveau des parenchymes : *hématuries*, *hémoptygies*.

1° Les *épistaxis* peuvent survenir avant même que des phénomènes anémiques accentués aient attiré l'attention du malade. Elles sont le signe avant-coureur parfois, ainsi que le montrent les observations X et XII, mais coexistent cependant avec de petits signes fonctionnels : anorexie, éblouissements, pâleur encore légère.

A la période d'état, les *épistaxis* peuvent être assez abondantes pour affaiblir d'une façon considérable le malade (Observation XIII) et résistent souvent à la thérapeutique anti-hémorragique mise en œuvre.

En résumé, il sera donc très important, chez un malade présentant des *épistaxis* fréquentes, même peu abondantes, de faire non seulement une épreuve des temps de saignement et de coagulation, qui pourront mettre sur la voie d'une affection hémorragique, mais encore de faire une numération globulaire complète, qui permettra de dépister une anémie pernicieuse ;

2° Les *gingivorragies*, qui, souvent, vont de pair

avec les épistaxis, peuvent inspirer les mêmes précautions. Au début, elles surviennent sous l'influence du brossage des dents, et ce n'est qu'un peu plus tard qu'elles sont spontanées.

Rares sont dans cette forme les grosses ulcérations gingivales ; on voit souvent, au cours des stomatorragies répétées, une infection des gencives et des fongosités à ce niveau ;

3° Le *purpura* peut revêtir toutes les formes, depuis la simple pétéchie jusqu'aux larges ecchymoses. Ces éruptions ne sont pas seulement cutanées ; elles peuvent recouvrir la surface des muqueuses, et, ainsi que nous le verrons plus loin, dans l'étude anatomopathologique, seront généralisées et pourront se voir à la surface et à la profondeur de tous les viscères ;

4° Un peu moins fréquentes, mais plus graves, sont les hémorragies viscérales et parenchymateuses.

Nous avons assez longuement étudié les *hémorragies rétinienne*s au cours de l'anémie plastique. Ici encore, elles constituent une complication d'une grande fréquence et peuvent revêtir toutes les formes décrites au chapitre précédent.

Alors que, dans les anémies plastiques, elles ne peuvent être considérées comme un facteur de pronostic, ici leur apparition permet de prévoir une évolution fatale à brève échéance ;

5° Les *hématuries* sont associées en général aux autres hémorragies (Observation XI) et peuvent, mais rarement, ouvrir la scène ;

6° Les *métrorragies* et les *ménorragies* ne sont pas rares dans ces formes d'anémies pernicieuses. Dans l'observation VIII, elles ont pu faire penser un moment à une fausse-couche, tant elles étaient abondantes et répétées, accompagnées d'ailleurs d'une dilatation légère du col de l'utérus, et, dans le cas de l'observation XVII, elles ont pu aiguiller vers une grosse erreur de diagnostic : celui d'hématocèle.

Ceci doit nous montrer qu'en présence d'une femme pâle et qui saigne, avant de tenter toute intervention chirurgicale, il faut se renseigner d'une façon complète sur l'anamnèse, en l'absence de signes physiques particulièrement nets.

Les métrorragies sont dans l'anémie aplastique d'un pronostic sévère, car, plus que tout autre, elles épuisent la malade dans des délais très courts ;

7° Les *hématémèses* et les *meloenas* (observations VII, XI et XV), sont en général associés aux autres phénomènes hémorragiques. Mais nous avons rencontré cependant, dans la littérature médicale, plusieurs cas où, étant seuls associés au symptôme anémie, elles ont pu faire penser au diagnostic de cancer des voies digestives ;

8° Les *séreuses* elles-mêmes peuvent être le siège d'hémorragies. Dans l'observation XI, on est en présence d'une *hémorragie méningée* avec sa symptomatologie complète : raideur de la nuque, Kernig, signe de Babinski, etc... Ces formes sont faciles à diagnostiquer des autres hémorragies méningées, car

elles ne constituent pas en général un syndrome isolé.

En résumé, toutes les manifestations cliniques d'ordre hémorragique peuvent se voir dans l'anémie pernicieuse aplastique, avec une symptomatologie aussi riche que dans les syndromes hémorragiques purs. Une manifestation ne constitue pas en général un symptôme isolé, mais est accompagné ou suivi d'un autre phénomène hémorragique.

On remarque même une certaine affinité d'association entre plusieurs manifestations : épistaxis et gingivorragies, par exemple, surviennent rarement les unes sans les autres.

B. — *Hématologie.*

1° De même qu'elles constituent cliniquement des exemples d'anémie aplastique, de même les observations que nous avons montrées en présentent tous les symptômes hématologiques, tels qu'Erlich, Vaquez et Aubertin, Aubertin dans sa thèse et dans ses articles récents, les ont décrits : anémie intense progressive, chute des hématies, qui, dans une de nos observations, ont pu descendre jusqu'à un chiffre de 400.000 ; diminution de la valeur globulaire ; leucopénie polynucléaire ; absence de tout signe de régénération sanguine (hématies nucléées, poikilocytose, etc...) ;

2° Suivant les formes, on note des troubles plus ou moins accentués de la coagulation. Alors que, dans

les anémies plastiques, les troubles de la coagulation sont l'exception, ici, ils constituent la règle :

a) *Le temps de saignement*, dont la durée normale est de une demi-minute à trois minutes, peut atteindre dans l'observation XIV une demi-heure, et plus d'une heure dans le cas XVI ;

b) *Le temps de coagulation*, lui aussi, est retardé et peut atteindre trois heures dans l'observation XI ;

c) *Le caillot*, dans toutes les observations où les examens ont été pratiqués d'une façon complète, s'est montré *irrtractile* ;

d) D'autre part, le chiffre des plaquettes a pu varier. En petit nombre : 68.000, dans l'observation XVII, il est inexistant dans l'observation XIV ;

e) Enfin, dans la plupart des cas et coexistant avec les symptômes précédents, se voit un *signe du lacet* des plus nets, accompagné d'une grosse éruption purpurique provoquée, expliquant un degré important de fragilité des capillaires.

C. — *Pronostic.*

D'après ce que nous avons vu, les hémorragies sont un facteur important de pronostic :

1° Parce qu'elles traduisent un degré important de lésion médullaire ;

2° Parce que, par leur abondance, elles peuvent hâter d'une façon rapide la déglobulisation et don-

ner une évolution aiguë à une anémie qui aurait mis des semaines à aboutir à la mort ;

3° Et dans d'autres cas (Observation X), elles peuvent causer la mort par lésion cardiaque aiguë ou par des accidents de compression causés par une hémorragie méningée par exemple.

En somme, l'anémie aplastique, dont le pronostic est particulièrement grave dans tous les cas où le processus de déglobulisation se continue malgré le traitement, malgré les transfusions, voit son évolution accélérée d'une façon notable si des hémorragies abondantes se produisent.

Il y a dans cette maladie une intrication de deux syndromes : le syndrome de destruction globulaire massive et le syndrome hémorragique.

Lequel des deux agit plus particulièrement sur l'autre dans les formes hémorragiques ? L'état de nos connaissances ne nous permet pas actuellement de donner une solution à ce problème.

D. — *Anatomie pathologique.*

Ce qui frappe surtout, à l'ouverture des cadavres dans les anémies aplastiques, c'est, en plus de la décoloration des organes, l'importance, la multiplicité, le polymorphisme des hémorragies.

Tantôt on est en présence d'une hémorragie que nous pourrions appeler miliaire : *pétéchies* disséminées au niveau de tous les organes (Observation VII), à la surface ou dans la profondeur de la substance cé-

rébrale, ainsi que l'ont montré Teichmüller, Eisenlohr, Taylor, Petren, Müller. Tantôt on a affaire à de gros foyers hémorragiques : dans l'observation X, une hémorragie a pu se produire entre les fibres du myocarde, en les dissociant. Tantôt le poumon, la surface de l'endocarde (Observation XIII) peuvent être farcis de foyers hémorragiques. Les séreuses, elles aussi : péritoine, plèvre, péricarde, méninges (Observations XI et XV), peuvent être le siège d'*épanchements hémorragiques* et leurs feuillets contenir des taches purpuriques.

Quant au système nerveux, il est fréquemment touché par les hémorragies : le cerveau, le cervelet, la moelle épinière même dans laquelle Naegeli, Baümker, Friedländer ont découvert de grosses zones hémorragiques, n'échappent pas à la règle. Ainsi peuvent se trouver expliqués nombre de troubles nerveux survenant au cours des anémies aplastiques.

La moelle osseuse, elle aussi, est le siège d'hémorragies (Observation XIV), et il n'est pas rare de voir, à la place du tissu hématopoïétique, des zones d'hémorragies montrant au microscope des masses d'hématies entourées de fibrine, qu'il ne faut d'ailleurs pas confondre avec des cellules de régénération sanguine.

On peut donc dire que l'étude anatomo-histologique de l'anémie aplastique montre des hémorragies aussi importantes et aussi polymorphes que l'examen clinique.

CHAPITRE III

LES HÉMORRAGIES DANS L'AGRANULOCYTOSE,

DANS SA FORME ANÉMIQUE ET HÉMORRAGIQUE

L'agranulocytose est une affection caractérisée hématologiquement par une chute considérable des globules blancs, portant surtout sur les polynucléaires et cliniquement par un syndrome consistant en accidents bucco-pharyngés ulcéro-nécrotiques et en symptômes toxi-infectieux importants.

Entrevue en 1907 par Türk (de Vienne), qui publia deux observations qu'il étiqueta « atrophie du système granulocytaire », cette affection fut, en 1922, isolée cliniquement et hématologiquement en fait par Schultz qui lui donna le nom d' « agranulocytose ».

Pour Schultz, cette maladie était due à une infection d'ordre inconnu lésant gravement la moelle osseuse et produisant ainsi une diminution de résistance des tissus aux microbes.

Friedmann, l'année suivante, donna à cette affection le terme de : « Angina agranulocytica », se basant sur l'importance des phénomènes bucco-pharyngés dans la genèse des manifestations cliniques de la maladie.

Dans les années qui suivirent, l'attention des cliniciens fut attirée par des cas de plus en plus fréquents. Léon, Versé, Friedmann, Petri, Lautner, Binger, Dahlen et Wahlgren (F.) publièrent et étudièrent de nombreux cas. En 1928, Aubertin et Robert Lévy mirent au point la question et décrivirent en même temps que la symptomatologie, les diverses formes cliniques de l'agranulocytose et des syndromes agranulocytaires. Parmi ces derniers, ils distinguaient les syndromes agranulocytaires secondaires :

1° Au cours des infections ;

2° A la suite d'une intoxication (benzol, arsénobenzol) ;

et les syndromes agranulocytaires primitifs ou idiopathiques, dont les formes étaient :

1° L'agranulocytose avec anémie, où il y a à la fois altération des systèmes granulocytaire et érythropoïétique ;

2° L'agranulocytose avec syndrome hémorragique et thrombopénie, où l'examen du sang montre, en plus d'une altération du système granulocytaire, une diminution des thrombocytes ;

3° Une agranulocytose avec anémie et syndrome hémorragique, où coexistent la déficience des systèmes granulocytaire, érythropoïétique et thrombocytaire, manifestation d'une insuffisance médullaire totale aiguë.

Cette affection n'est autre que l'aleucie hémorragique décrite et isolée par Frank en 1915 et qui se

rapproche par beaucoup de points de l'anémie aplastique.

OBSERVATION XVIII

Alencie hémorragique. — Dyke : Cas n° 3

Homme de 19 ans, antécédents peu importants. En mai 1927, arrive avec céphalée, angine et adénopathie. Deux jours plus tard, *hémorragie* au niveau des amygdales. Le 2 juin, il est transporté dans un hôpital de médecine. Les *hémorragies dans la gorge* continuaient ; il en apparut à toutes les muqueuses. Les amygdales étaient ulcérées, pas d'adénopathie.

Les *pétéchies* apparurent sur la muqueuse buccale et sur les bras et le tronc. La température monta à 39°. Le 8 juin, on fit au malade une transfusion de 900 cmc. de sang citraté.

L'examen hématologique était le suivant :

Hématies	1.400.000
Leucocytes	200
Hémoglobine	20 %
Plaquettes	rares

Les leucocytes étaient presque tous des lymphocytes. La mort survint le 11 juin.

Autopsie. — A l'inspection du corps, on notait des taches *purpuriques* sur les bras, le thorax et l'abdomen. Dans la cavité abdominale, on voyait des taches *purpuriques* au niveau du mésentère ; il y avait une *hémorragie étendue* autour du pôle inférieur du rein droit. La rate est dure, augmentée de volume, de couleur foncée. Le foie augmenté de volume, mou, de couleur rouge foncé, marbré de jaune, les marbrures étendues à des zones de nécrose. De nombreux microbes ressemblant à

des colibacilles se voyaient dans ces organes ainsi que dans des sections de la rate, et dans la moelle du fémur on notait la présence d'hémorragies abondantes.

Le tableau clinique débute ici par le syndrome infectieux et les signes de stomatorragies. Puis surviennent des phénomènes purpuriques. Avec l'anémie et la déficience considérable des globules blancs coexiste une thrombopénie marquée.

OBSERVATION XIX

Aleucie hémorragique : W. J.-S. Reid

Malade de 20 ans, plâtrier.

Rien dans ses antécédents familiaux.

Histoire de la maladie. — Dix-huit jours avant d'aller consulter son médecin, le malade se sentait fatigué. Il remarqua quelques taches hématiques sur la peau ; à cette période, ses urines présentèrent du sang ; il avait une légère hémorragie sous-conjonctivale et un léger suintement venant de la gorge.

Le sang réapparut dans les urines ; on donna au malade du lactate de calcium et deux injections de sérum de cheval de 20 cmc. qui n'eurent aucune action.

Admis à l'hôpital le lendemain, il était d'une pâleur extrême et du sang s'écoulait par les lèvres et les narines.

Examen du sang ;

Hématies	1.200.000
Globules blancs	1.750
Valeur globulaire	0,80
Petits lymphocytes	84 %
Grands lymphocytes	4 %
Myélocytes	3 %
Plaquettes	Nombre très restreint
Anisocytose,	pas d'hématies nucléées

On lui transfusa 300 cmc. de sang et le malade parut s'améliorer.

Quatre jours après, survint une *épistaxis* qu'il fallut tamponner. Trois jours ensuite apparurent une *hématurie* et une nouvelle *épistaxis*. Nouvelle transfusion de 200 cmc.

Un examen de sang à cette période ne montra pas d'hématies nucléées. La valeur globulaire ne dépassa jamais 0,90 et les globules blancs ne dépassèrent jamais 1.000 par cmc.

Quatre jours après, le malade présentait des *pétéchies* au niveau des paupières. Agitation et vomissements, puis délire ; la respiration devint stertoreuse ; on remarqua une parésie du bras et de la jambe gauches et absence de réflexes tendineux.

Trois jours après, le malade expira.

Autopsie.

Cerveau : Grandes *hémorragies pétéchiales* au niveau des deux hémisphères, près du sinus longitudinal. *Hémorragies* multiples dans substance corticale. Pas de sang dans les ventricules. Le cervelet, à sa surface et dans sa substance, présentait de *petites hémorragies*.

OEdème à chaque base pulmonaire ; les cavités pleurales contenaient une petite quantité de liquide hématique ; quelques *pétéchies* sur la surface pleurale.

Le cœur présente un *épanchement hématique* dans le péricarde ; sur l'endocarde se voyaient deux *ecchymoses*. Par d'endocardite. Rate d'apparence normale. Quelques *pétéchies* sur les reins. La moelle osseuse était couleur crème ; à l'examen microscopique, on n'y voyait ni hématies, ni hématies nucléées, ni mégacaryocytes.

Dans cette observation, riche en phénomènes hémorragiques, le début est encore marqué par un suintement de sang venant de la cavité buccale. Il

faut remarquer à la période terminale, une parésie d'un côté du corps, avec abolition des réflexes tendineux, ces troubles étant en toute vraisemblance dus aux hémorragies cérébrales retrouvées à l'autopsie.

OBSERVATION XX

Aleucie hémorragique : Friesz

Une jeune fille de 12 ans ; a eu la scarlatine et la rougeole, n'est pas réglée. Après deux extractions dentaires, a présenté deux fortes *hémorragies* gingivales ; dans les jours suivants, gonflement de la joue gauche et œdème des paupières. A l'inspection, peau et muqueuses sont très pâles, la joue gauche est infiltrée ; la gencive supérieure, gonflée, saigne facilement, et, sur une certaine étendue, est ulcérée.

A l'examen, on entendait à la pointe un léger souffle systolique.

Pouls normal. La rate palpable à deux travers de doigt au-dessous du rebord costal.

Foie non palpable. Système nerveux normal ; Bordet-Wassermann négatif.

Temps de saignement : 4 minutes. Volumes des érythrocytes : 130 micr. Diamètre des érythrocytes : 9 micr.

Le nombre des globules rouges descendit en deux semaines de 2.040.000 à 640.000. Celui des leucocytes de 4.000 à 660. Celui des plaquettes de 30.000 à 640.

Le taux d'hémoglobine passa de 46 % à 14 %.

Anisocytose et poikilocytose. Sur 100 leucocytes, 1 à 5 hématies nucléées. Un jour avant la mort, le nombre des hématies nucléées monta à 25.

Les leucocytes neutrophiles passèrent de 33 à 16, et les lymphocytes diminuèrent de 40 %.

Eosinophiles	3 %
Basophiles	1 %
Mononucléaires	4 %

On trouva une seule fois des myélocytes, dans la proportion de 1 %.

Le deuxième jour de l'examen apparurent des cellules mononucléaires, peu chromatiques, vraisemblablement d'origine myéloïde. Leur nombre, au début de 5 %, atteignit le jour de la mort 50 %.

L'état général empira, la fièvre persista, l'anémie augmenta. Les *hémorragies gingivales* devinrent plus abondantes. Plus tard apparurent des *hémorragies cutanées*.

L'état ne put être amélioré ni par le salvarsan, ni par le foie. Deux semaines après le début, il mourut.

Autopsie. — Organes anémiés. Dans les méninges et le péricarde, *petites hémorragies*. Dans la musculature cardiaque ou l'endocarde, des stries jaunes. Grosse rate, dure, pleine d'infarctus. Foie normal de dimension, mais à la section stries jaune clair. Ganglions lymphatiques tuméfiés, rouges. Le fémur contient dans toute sa longueur de la moelle rouge. La moelle des vertèbres et de la cage thoracique est rouge.

Examen histologique : La moelle osseuse est moins riche en cellules que la moelle osseuse normale. Les *zones hémorragiques* sont petites, peu nombreuses. Nombreux myélocytes éosinophiles.

Myélocytes neutrophiles diminués de nombre ; à leur place on trouve des myéloblastes basophiles. On trouve des mononucléaires plus petits que les lymphocytes normaux, avec très peu de protoplasma ; quelques mégacaryocytes.

Structure du foie normale. Les lobules contiennent de la graisse ; les cellules hépatiques et les cellules de Küpfer contiennent des pigments ferrugineux.

Dans la rate, les follicules ne sont pas augmentés et ne contiennent pas de centre de prolifération cellulaire ; il n'y a pas de signes de lymphocytopoïèse. Les espaces libres sont remplis d'hématies. Pas de phagocytose visible.

Dans les ganglions, espaces libres très lâches, peu de tissu-lymphoïde ; pas de centre de multiplication cellulaire. Lymphoblastes à peine visibles. Les espaces libres sont à peu près remplis par des hématies. Dans le tissu lymphoïde, les grosses cellules sont pleines de pigments ferrugineux.

Ici encore, la scène clinique s'ouvre par des phénomènes bucco-pharyngés, d'autant plus intéressants dans ce cas qu'ils ont débuté à la suite de deux extractions dentaires, preuve de plus, peut-être, de l'origine infectieuse de la maladie. Dans ce cas, le traumatisme aurait ouvert plus facilement la porte à l'infection buccale.

Les trois syndromes : agranulocytaire, anémique et hémorragique sont représentés ici d'une façon particulièrement intense, puisqu'avec 640.000 globules rouges, on a trouvé 660 leucocytes et 640 plaquettes. On constate, d'autre part, un semblant de réaction médullaire : poïkilocytose et anisocytose, 25 globules rouges nucléés.

OBSERVATION XXI

Aleucie hémorragique : Friesz

Homme de 39 ans, syphilitique.

Dès l'enfance, *épistaxis* et *hémorragies gingivales* fréquentes. Trois semaines avant d'être examiné, il a présenté des selles *hémorragiques* de sang rouge clair, en même temps qu'une fièvre intense et des frissons. Tuméfaction légère des lèvres. L'*hémorragie intestinale* continue, suivie d'une *hémorragie gingivale*.

A l'entrée, pâleur des téguments et des muqueuses. Adénite sous-maxillaire droite. Sur la muqueuse de la lèvre supérieure droite, tuméfaction fétide d'un centimètre de diamètre.

Poumons, cœur normaux. Foie et rate non palpables. Wassermann négatif. Rien dans les urines.

Temps de saignement	2 minutes
Volume des érythrocytes	108
Erythrocytes	960.000
et après une transfusion	1.260.000
puis redescendent à	950.000

Le nombre des leucocytes oscille entre 900 et 1.200.

Les plaquettes diminuent de 16.000 à 5.000.

Valeur globulaire : 20 à 30 %.

Hématies nucléées : 1 à 2 pour cent leucocytes.

Anisocytose et poïkilocytose.

Le nombre des leucocytes neutrophiles varie entre 12 et 36 %. Celui des lymphocytes entre 50 et 80 %.

Myélocytes : 1 à 4 % et de temps en temps myéloblastes : 1 à 2 %.

L'état du malade empire en dépit des transfusions sanguines, du novar et des extraits hépatiques donnés constamment.

Hémorragies nasales et gingivales abondantes.

Mort : Deux semaines après.

Il semble y avoir dans ce cas un syndrome *hémorragique* déjà ancien. Il s'y est surajouté un syndrome *agranulocytaire*. L'auteur ne nous dit pas si le malade, qui était syphilitique, a suivi des traitements arsénobenzoliques. L'intensité des phénomènes hémorragiques ainsi que la rapidité de l'évolution sont ici remarquables.

A la lecture de ces observations, on peut se poser la question suivante: y a-t-il des cas où les trois syndromes agranulocytaire, anémique, hémorragique se déclarent simultanément, ou bien certains cas (observ. Friesz XXI) ne présentent-ils pas d'abord l'un des syndromes auquel se surajoutent ensuite les autres ? Peut-il y avoir en quelque sorte dissociation des atteintes des fonctions érythropoïétique, granulopoïétique, thrombopoïétique, puis association finale ?

OBSERVATION XXII

Un cas d'Aleucie hémorragique

Paul Chevallier et P. Flandrin

G..., homme, 46 ans. Anémie grave progressant depuis environ deux mois, lorsque le malade est vu pour la première fois.

Antécédents : Dans l'enfance, maladies banales. Vers l'âge de dix-neuf ans, *épistaxis abondante*, ayant

nécessité une cautérisation. A la même époque, fatigabilité extrême et arythmie cardiaque.

A 29 ans, chancre syphilitique de la verge. Jusqu'à l'âge de 41 ans, traitement assez irrégulier. Pendant cinq ans, il est traité au novarsénobenzol et le supporte très bien.

Début de la maladie actuelle : Le malade reçoit en mai 1927 des injections d'acétylarsan, très mal supportées.

A ce moment, l'état général décline un peu : le malade s'essouffle vite, son teint change et apparaissent des *épistaxis*, des *gingivorragies*, du *purpura*. Le 22 juin, un examen du sang montre un chiffre de 1.640.000 globules rouges avec une valeur globulaire augmentée.

Examen le 12 juillet : Malade très pâle.

Sur les lèvres, à la face interne des joues, la langue, il existe de nombreuses *pétéchies* ; les gencives *saignent* également : en divers points de leur surface existe un *suintement sanglant* presque continu et rebelle à toute thérapeutique locale. Quelques taches *purpuriques* sur le thorax, les avant-bras et les jambes.

Tous les organes sont normaux. Le cœur, cependant, présente un petit souffle systolique de la base.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges	1.210.000
Hémoglobine	40
Valeur globulaire	1,65
Globules blancs	3.000
Polynucléaires neutrophiles	34
Polynucléaires éosinophiles	1
Moyens mononucléaires	35
Lymphocytes	20
Grands mononucléaires	10

Pas de globules rouges nucléés. Pas de poikilocytose.

Anisocytose marquée avec présence d'un assez grand nombre de mégalocytes.

Temps de saignement de quatorze minutes, arrêté artificiellement. *Signe du lacet fortement positif* en cinq minutes.

Coagulation plasmatique avec sédimentation des trois quarts.

Irrétractibilité complète du caillot.

Plaquettes très diminuées en nombre.

Evolution : Le 14 juillet, transfusion de 250 cmc. de sang citraté. Le malade absorbe 250 gr. de foie de veau et reçoit cinq unités d'insuline par jour. Légère amélioration, mais les taches purpuriques buccales persistent.

Bientôt l'état empire, les *hémorragies* deviennent plus abondantes.

Rémission au mois d'octobre : le chiffre des globules rouges monte à 3.960.000, et la valeur globulaire, jusque-là supérieure à la normale, devient inférieure à 1.

Mais une aggravation rapide bientôt se produit ; les gingivorragies reprennent plus abondantes, les hémorroïdes externes que le malade présentait depuis longtemps deviennent turgescents et saignent.

Maintenant, malgré les transfusions répétées, les symptômes vont en s'aggravant, des *pétéchies* et des *ecchymoses* couvrent les membres inférieurs.

Le 21 mars 1928, il meurt dans une cachexie extrême.

Ce cas est typique par : 1° l'anémie, aplastique par sa formule ; 2° une leucopénie particulièrement nette avec neutrophilpénie. Les différents examens ont montré une chute constante et progressive des leucocytes granuleux. Les éléments mononucléés, en majorité, représentés par des lymphocytes de diffé-

rentes tailles ; 3° les plaquettes étaient en petit nombre, et tandis que les phénomènes hémorragiques étaient considérables, que le *signe du lacet était positif*, que le *caillot était irrétractile*, il y avait une thrombopénie relativement modérée.

Mais, ainsi qu'on l'a lu dans l'observation, le malade, syphilitique, avait reçu des injections d'arsénobenzol. Y a-t-il là une cause déterminante de l'affection, ou bien simple coïncidence ? Les auteurs de l'observation pensent que l'état du malade depuis longtemps sujet à des phénomènes hémorragiques, a peut-être été influencé par l'arsénobenzol, mais qu'il y avait dans ses antécédents un « sol hématique » certain. En réalité, ce cas est mixte et permet toutes les hypothèses étiologiques.

DESCRIPTION

A. — Clinique.

Avec les signes importants du début de l'aleucie hémorragique : ulcérations bucco-pharyngées, température élevée, allure infectieuse de la maladie, anémie intense, les phénomènes hémorragiques tiennent ici une place de premier plan.

Les plus fréquents sont évidemment au début, en raison des accidents bucco-pharyngés, les *gingivorragies* et les *stomatorragies*. Ces phénomènes du début seraient probablement dus plus à la lésion locale qu'à des troubles généraux de coagulation.

Viennent ensuite les épistaxis, qui comme dans l'observation XIX peuvent rapidement épuiser le malade. Elles présentent toutes les caractéristiques des *épistaxis* décrites au cours de l'anémie aplastique.

De même les *purpuras*, par leur forme et leur topographie, peuvent varier à l'infini. Les grosses *hémorragies* : hématuries (observation XIX), *hématémèses et méloenas* (observation XXI) ne sont pas rares.

Quant aux autres phénomènes hémorragiques, ils ne diffèrent en rien de ceux observés dans l'anémie aplastique que nous avons étudiés au chapitre précédent.

B. — Hématologie.

En plus des modifications portant sur l'érythropoïèse, c'est-à-dire l'anémie, et sur la granulopoïèse, la plupart des observations montrent une altération du système trombopoïétique, entraînant des troubles de la coagulation et causant des hémorragies, et caractérisée par : 1° la prolongation du temps de saignement supérieur à quatorze minutes dans l'observation XXII ;

2° Le retard de la coagulation, peu accentué (observation XXII) ;

3° L'irrtractilité du caillot, complète ;

4° Une diminution variable du nombre des plaquettes dont le chiffre dans l'observation XXII a pu être de 98.000 et dans l'observation XX a pu descen-

dre rapidement de 30.000 à 640. Alors que le nombre des plaquettes n'était pas considérablement diminué dans le premier cas, les hémorragies étaient cependant considérables. Il faut donc admettre que, s'il n'y a pas une grosse altération thrombocytaire au point de vue quantitatif, celles-ci résultent de la qualité des plaquettes et nous permettent de rapprocher ce phénomène dans ce qui se passe dans les formes décrites par Glanzmann sous le nom de « Purpura thrombasthénique » ;

5° *Le signe du lacet* qui a été recherché dans l'observation XXII, s'est révélé positif au bout de cinq minutes.

C. — *Pronostic.*

L'aleucie hémorragique a, indépendamment des hémorragies, un pronostic très grave ; mais assombri par la fréquence et l'abondance des pertes de sang. On peut dire de cette affection ce que nous avons décrit dans l'anémie aplastique.

Si on remplace le sang perdu par une transfusion, la déglobulisation continuera cependant son évolution fatale.

D. — *Anatomie pathologique.*

Les lésions anatomo-histologiques sont ici identiques à ce que nous avons trouvé dans l'anémie aplastique : *taches purpuriques ou ecchymotiques* disséminées à la surface et à la profondeur des viscè-

res, *hémorragies* multiples dans le cerveau, le cer-
velet, la moelle osseuse, etc., *épanchements héma-
tiques* dans les séreuses : plèvre et péricarde ; *suffu-
sions sanguines* généralisées.

En somme, l'aleucie hémorragique réunit les
trois syndromes : agranulocytaire, anémique, hé-
morragique, avec prédominance de l'un ou l'autre
suivant les cas. Résultant d'une insuffisance médul-
laire totale, elle est la forme la plus complète des
anémies pernicieuses cryptogénétiques.

CHAPITRE IV

CAS LIMITES OU DOUTEUX

Nous avons vu, dans un chapitre précédent, que les hémorragies chroniques fréquemment répétées, ainsi que certains syndromes hémorragiques, pouvaient aboutir à plus ou moins longue échéance, à un syndrome d'anémie pernicieuse.

Dans les observations qui vont suivre, nous allons décrire des cas où il est impossible de préciser l'origine de l'affection : quel syndrome, anémique ou hémorragique, a déclenché l'autre ?

OBSERVATION XXIII

Purpura chronique, hémophilie et anémie pernicieuse
Marcel Labbé et Laignel-Lavastine

Catherine B..., 34 ans, est entrée le 13 mai 1907 à l'hôpital Laënnec pour anémie.

Dans les antécédents personnels, maladies de l'enfance banales.

Histoire de la maladie : Date de deux mois. Elle débuta par une forte épistaxis et une très abondante ménorragie, coïncidant avec la réapparition des règles après le dernier accouchement. Depuis, la malade, pâle, a perdu l'appétit, se plaint de vertiges, de fatigue constante.

Depuis six semaines sont apparues sur les jambes, les cuisses, les bras, le ventre, des *pétéchies* rouge vif.

Examen à l'entrée : Des taches *purpuriques* se voient sur tout le corps ; il existe une large ecchymose violette sur la cuisse gauche.

Examen du sang, le 14 mai :

Oxyhémoglobine	4,6 %
Globules rouges	1.595.000
Globules blancs	1.000
Hématoblastes	Très peu
Leucocytes polynucléaires à granulations neutrophiles	46 %
Lymphocytes	19
Leucocytes mononucléaires	23
Grands mononucléaires	8
Myélocytes neutrophiles	2
Polynucléaires éosinophiles	2
Hématies nucléées	1 p. 100 leucocytes
Temps de saignement	Une heure
Temps de coagulation	15 minutes
Irrétrilité du caillot.	

Le 16 mai, apparaît une nouvelle éruption *purpurique* sur les membres et l'abdomen.

Le 24 mai se déclare une abondante *métrorragie*, qui dure jusqu'au 27 mai.

Le 30 mai, un examen hématologique donne :

Oxyhémoglobine	2,3 %
Globules rouges	702.660
Globules blancs	moins de 1.000
Hématoblastes	rare
Polynucléaires neutrophiles	54 %
Lymphocytes	11
Mononucléaires	14
Grands mononucléaires	11

Polynucléaires éosinophiles	1
Mononucléaires basophiles	6
Myélocytes neutrophiles	2
Pas d'hématies nucléés	

Le 11 juin, le chiffre des globules descend à 496.000.

Nouvelles éruptions de taches *purpuriques*, puis, le 24 juin, la malade est emmenée mourante.

Sous ce titre : « Les syndromes hématiques associés », ces auteurs présentent deux observations : 1° Un purpura chronique à poussées successives, avec hémophilie; 2° L'observation que nous avons résumée plus haut.

Dans le premier cas, l'anémie était subordonnée aux hémorragies et guérit rapidement après cessation de celles-ci.

Dans le deuxième cas, au contraire, l'anémie paraissait indépendante des pertes de sang répétées et progressait malgré la guérison de l'état hémophilique.

La question qui se pose dans ce dernier cas est de savoir si les hémorragies répétées ont abouti à une anémie pernicieuse qui, par la suite et malgré la cessation des phénomènes hémorragiques, a évolué pour son propre compte, ou bien si d'emblée, il y a eu coexistence de deux syndromes marchant parallèlement.

Cette question est évidemment complexe, elle équivaut à se demander dans quelle mesure l'anémie pernicieuse est primitive et cryptogénétique.

OBSERVATION XXIV

Anémie pernicieuse aplastique : Benoît (Em.-P.)

P.-H. (E.), 44 ans, journalier, rentré à l'hôpital Notre-Dame dans un service de chirurgie, le 22 novembre 1920, pour douleurs lombaires et *hématurie*.

Histoire de la maladie. — Le malade appartient à une famille de tuberculeux, sa mère est morte jeune après un accouchement, un frère a trente-huit ans, de tuberculose laryngée ; des oncles et des tantes ont succombé à la tuberculose. Le malade lui-même a présenté, il y a trois ans, une affection pulmonaire que son médecin a pris pour de la tuberculose.

Antécédents personnels. — La maladie remonte à un an. A ce moment, automne de 1919, le malade a ressenti une douleur soudaine du côté gauche, à la façon d'un lumbago ; cette douleur a duré trois semaines et s'est terminée par une *hématurie*, puis elle est revenue de temps à autre assez fréquemment ; enfin l'hématurie a repris il y a trois semaines et n'a pas cessé depuis ; le malade a perdu ses forces.

Examen actuel. — L'urine du malade recueillie dans un bocal est uniformément rouge, elle dépose, mais sans perdre sa coloration ; l'examen révèle la présence de nombreux globules rouges et d'un peu d'albumine. La densité est de 1,028. 13 gr. 50 d'urée au litre, l'urée au litre de 100 est de : 0 gr. 41, la constance uréique est de 0,12. Pas d'urobiline dans les urines. Les chirurgiens endorment le malade le 27 novembre et pratiquent une cystoscopie, dont le résultat est négatif ; le malade, ramené à son lit, à un gros frisson ; le lendemain, une *épistaxis* abondante exige le tamponnement des fosses nasales. Cet

épistaxis se renouvelle les 2-3 décembre, l'hématurie est toujours aussi abondante, le malade s'affaiblit, aucune tumeur n'est palpable dans l'abdomen.

Le 1^{er} décembre, la température s'élève, la tension artérielle est de 11—5,5. Nous sommes appelés en consultation le 1^{er} décembre. Nous trouvons un homme excessivement pâle, amaigri, dont les muqueuses et la peau sont décolorées ; le pouls bat à 100, il est petit, déprimé ; l'examen des organes demeure à peu près négatif, on entend cependant un souffle anémique au niveau du cœur, on note une douleur dans la région splénique sans hypertrophie de la rate ou des ganglions. L'examen du sang donne :

Hémoglobine	30 %
Globules rouges	1.325.000
Valeur globulaire	0,90
Globules blancs	4.700

La formule leucocytaire est la suivante :

Mononucléaires	39 %
Polynucléaires	60 %
Eosinophiles	1 %

Pas de globules rouges déformés.

L'hématurie faisait penser à la tuberculose ou au cancer du rein avec anémie consécutive. L'adjonction de l'*épistaxis* signalait une action hémolytique du sang, donnait les signes d'une hypoglobulie simple mais accompagnée de leucopénie avec une valeur globulaire relativement élevée. Ces derniers caractères, joints à l'existence de la fièvre et à l'absence de lésions organiques appréciables, nous firent porter le diagnostic d'anémie pernicieuse. Le malade est alors transporté dans notre service de Médecine. Pendant 15 jours on assista à une déchéance rapide de l'organisme, bien que l'hématurie eût cessé. Les muscles fondent à vue d'œil, le pouls

est misérable, le malade devient somnolent, délire ; il présente à la fin un tremblement musculaire, on note de l'hypothermie. La liqueur de Fowler à hautes doses, le citrate de fer, quinine et strychnine, rien n'arrête l'évolution de l'anémie, commencée d'ailleurs de longue date. Le malade succombe le 18 décembre.

Autopsie. — Cadavre très émacié, de couleur jaune cire. Les incisions ne donnent presque pas de sang, les cavités du cœur ne contiennent pas de caillots ; on ne trouve du sang clair que dans les gros vaisseaux profonds. Le cœur et les poumons sont sains, sauf une adhérence pleurale à gauche au sommet ; rien au tube digestif et au foie. Pancréas petit et normal ; rate petite, renfermant à la partie médiane un gros infarctus ; reins normaux ; le droit renferme un caillot dans son bassin. L'examen du système nerveux et de la moelle osseuse n'a pu être fait.

Plus encore que dans l'observation précédente, la même question est ici posée. Rien de particulier dans le début de la maladie qu'une *hématurie* abondante qui a même fait porter le diagnostic de tuberculose rénale. Une épistaxis concomitante a orienté le diagnostic vers une maladie hémorragique, les cathétérismes urétéraux n'ayant rien donné.

Puis rapidement s'est installée une anémie pernicieuse du type aplastique qui a emporté le malade.

Contrairement à ce qu'on voit d'ordinaire dans les anémies aplastiques, les manifestations hémorragiques n'ont pas été polymorphes.

Nous trouvons-nous ici en présence d'un syn-

drome sanguin hémorragipare qui a déclenché une anémie pernicieuse, ou bien devons-nous considérer cette anémie pernicieuse comme primitive, avec comme premières manifestations cliniques, des phénomènes hémorragiques ?

Nous nous rangeons volontiers à cette dernière hypothèse :

1° En raison de la rapidité de l'évolution ;

2° En raison de la leucopénie, qu'expérimentalement et cliniquement, on n'a pas l'habitude de trouver dans les anémies post-hémorragiques ;

3° A cause de la disproportion existant entre la quantité du sang perdu et l'intensité de l'anémie.

OBSERVATION XXV

In Woodburn : Anémie pernicieuse aiguë avec épistaxis

Un homme, âgé de 40 ans, est admis à l'hôpital, le 28 juin 1924, pour douleurs dans le dos et les hanches, faiblesse, ainsi que d'une *hématurie* durant depuis huit jours.

Pas d'autre maladie antérieure, pas d'antécédents d'hémophilie.

A l'admission, malade pâle.

L'examen de tous les appareils était négatif : les reins, cependant, étaient douloureux à la palpation. Tension artérielle : 12—6,5 ; température : 37,5.

Deux jours après son admission, le malade eut deux grandes *épistaxis* ; deux jours plus tard, *hématurie douloureuse*. Les *épistaxis* se renouvelèrent plusieurs fois et

nécessitèrent un tamponnement nasal et une injection de dix cmc. de sérum de cheval.

La numération globulaire, cinq jours après l'admission, donna :

Globules rouges	5.670.000
Hémoglobine	80 %
Valeur globulaire	0,8
Leucocytes	9.200
Neutrophiles	62 %
Lymphocytes	34 %
Grands mononucléaires	3 %
Eosinophiles	1 %

Les *épistaxis* continuaient à être sévères et l'état général empirait. Une hémoculture se révéla négative.

Des numérations globulaires faites de semaine en semaine montrèrent une aggravation de l'anémie, le tableau hématologique révélant une anémie de type pernicieux.

Globules rouges	2.100.000
Hémoglobine	55 %
Valeur globulaire	1,3

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie.

Quelques normoblastes.

Les globules descendirent à 1.000.000, et la valeur globulaire de 1,1.

On fit au malade deux transfusions de 600 cmc. de sang ; malgré cela, la maladie s'aggrava sans cesse.

Les *épistaxis* continuaient, des *gingivorragies* apparurent. La température était de type hectique, le pouls rapide.

Six semaines après son admission à l'hôpital, le malade devint agité et subdélirant : cet état dura deux semaines, puis il tomba dans le coma, puis mourut le 27 mars 1925.

Autopsie. — Téguments de couleur citron. Poux emphysémateux, avec congestion des bases et hémorragies diffuses.

Cœur gras, muscle cardiaque pâle, avec dégénérescence grasseuse. On trouva dans le tissu rétro-péritonéal des hémorragies ganglionnaires.

Foie gros, contenant des zones de nécrose avec pigmentation ferrugineuse des lobules. Rate grosse avec congestion importante.

Reins volumineux et pâles, et on trouva un œdème de la substance corticale et des hémorragies dans la substance médullaire.

La moelle osseuse jaune était remplacée par de la moelle rouge. On y trouva un grand nombre de mégalo-blastes.

Là, au contraire, il semble que nous soyons en réalité en présence d'une anémie post-hémorragique, sans que nous puissions toutefois être absolument affirmatifs. Ce cas est le type le plus complexe au point de vue étiologique. Une numération globale au début donne un chiffre de globules rouges normal avec légère hyperleucocytose. Ce chiffre, au bout de quelques jours, tombe à 1.000.000. Là plus qu'ailleurs, se pose la question : quel est des deux syndromes, hémorragique ou anémique, celui qui est primitif à l'autre ?

CHAPITRE V

DIAGNOSTIC

En présence d'une anémie grave accompagnée d'hémorragies, il faut se demander :

1° Si on a vraiment affaire à une anémie pernicieuse ; la numération globulaire tranchera le diagnostic ;

2° Si l'anémie pernicieuse est primitive ou secondaire aux hémorragies.

Nous avons vu, dans le précédent chapitre (Observation XX), la difficulté qu'on éprouvait à démêler la cause primaire de l'affection. Nous pouvons décrire, pour trancher cette question, comme une règle comportant peu d'exceptions, les phénomènes suivants :

L'absence de leucocytose, dit Aubertin, est un signe classique de l'anémie pernicieuse cryptogénétique. Cette hypoleucocytose permet de distinguer dans une certaine mesure l'anémie pernicieuse des anémies post-hémorragiques.

Nous avons vu, dans un précédent chapitre, la confirmation de ces données par la clinique et l'expérimentation : Malassez et Aubertin considèrent la

leucocytose comme toujours augmentée après les hémorragies; cette leucocytose revêt le type polynucléaire : 85, 90 % au lieu de 50 à 70 % normalement, et le nombre des éosinophiles peut, lui aussi, augmenter.

D'autre part, une hémorragie engendre une augmentation du nombre des plaquettes (Hayem, Malassez, Jolly) alors que nous avons vu dans la plupart de nos observations une chute importante du nombre des plaquettes.

Ces règles ne sont pas fixes, car dans les anémies gravidiques comportant même peu d'hémorragies, il y a d'une façon fréquente, une hyperleucocytose.

On se basera aussi et surtout pour faire le diagnostic sur l'importance du sang perdu, sur la durée des hémorragies, et on se rendra compte aisément que dans l'anémie pernicieuse primitive aux phénomènes hémorragiques, il y a nettement disproportion à l'origine entre les pertes de sang et l'intensité de la déglobulisation.

3° L'absence de leucocytose permet aussi de distinguer l'anémie pernicieuse cryptogénétique des *anémies symptomatiques du cancer de l'estomac*, et de certaines formes de *leucémies aiguës* s'accompagnant de fièvre, d'hémorragies cutanées ou rétinien-nes, et qui ne présentent pas de tuméfaction splénique ou ganglionnaire. Dans ces deux cas, surtout le dernier, l'hyperleucocytose est la règle.

4° Le diagnostic est à faire avec le *purpura* et l'*hémogénie*. Dans le *purpura*, les hémorragies cutanées sont prédominantes. Les hémorragies des muqueuses sont plus marquées, l'anémie est peu importante, sauf lorsque les hémorragies ont été très abondantes. La leucocytose existe presque toujours et les troubles de la coagulation sont plus intenses et plus précoces.

Les plaquettes sont plus lésées, tant au point de vue qualitatif que quantitatif.

Mais on ne peut, entre les purpuras, entre les syndromes homogéniques suivis d'anémie pernicieuse, et les anémies pernicieuses à forme hémorragique, mettre des cloisons étanches.

Le diagnostic, le plus souvent, n'est tranché que par la prédominance ou la précocité de l'un ou l'autre syndrome, car tant dans les purpuras suivis d'anémie pernicieuse que dans les anémies avec purpura, on note l'existence de deux lésions : une altération de la fonction thrombopoïétique, une altération de la fonction érythropoïétique.

Nous pouvons, en somme, dire avec M. P.-E. Weil que : « l'on rencontre des difficultés à séparer les purpuras chroniques des anémies pernicieuses. Des faits de transition relient, en effet, entre elles les dyscrasies hématiques. On comprend d'ailleurs que les hémorragies dans les purpuras chroniques peuvent produire une anémie intense et entraîner une insuffisance secondaire des organes hématopoïétiques : l'anémie pernicieuse succède au purpura

chronique. Dans une autre éventualité, la cause toxique ou infectieuse provoque simultanément l'hémolyse et les troubles de la coagulation. Les hémorragies accélèrent la déglobulisation. Suivant qu'il y a prédominance de l'anémie et des hémorragies, le nom donné à la maladie sera différent. (Société médicale des Hôpitaux de Paris, 18 janvier 1907.)

CHAPITRE VI

PATHOGÉNIE DES HÉMORRAGIES

La cause des hémorragies est explicable, ainsi que nous l'avons vu dans de nombreuses observations, par un trouble de la coagulation du sang, dont les stigmates sont :

- 1° La prolongation du temps de saignement ;
- 2° Le retard de la coagulation ;
- 3° L'irrétactilité du caillot ;
- 4° La diminution des plaquettes ;
- 5° Le signe du lacet.

1° *Le temps de saignement*, normalement de une à trois minutes, s'est montré dans la plupart de nos observations, augmenté de façon importante. On a pu même constater dans l'observation I, une évolution du temps parallèlement à celle de la déglobulisation. Au début, il a été de dix minutes ; à la fin, il a dépassé une heure et demie. A mesure que la fonction érythropoïétique s'altérait, le temps de saignement augmentait ;

2° *Le temps de coagulation*, de huit à dix minutes normalement, a été trouvé souvent peu augmenté (Observation IV), malgré un important syn-

drome hémorragique. Dans d'autres cas, au contraire (Observation II), le temps de coagulation a pu atteindre trois heures ;

3° *L'irrétectilité du caillot* a été fréquemment observée dans la plupart des observations ;

4° Hayem a mis en évidence le rôle que jouaient les *plaquettes* dans la rétraction du caillot et Le Sourd et Pagniez ont montré que la condition essentielle de la rétraction était la présence de thrombocytes.

Dans les anémies pernicieuses, type Biermer, le caillot se rétracte en général normalement, et les hémato blastses sont en nombre habituel (Aubertin).

Mais dans les formes dont nous avons exposé les observations, ainsi que dans les anémies aplastiques, on note, en même temps que des hémorragies abondantes, une irrétectilité du caillot avec diminution considérable des hémato blastses.

Nous ne pouvons expliquer cette thrombopénie que par l'intermédiaire d'hypothèses :

A. — *Théorie médullaire.*

Une théorie médullaire adoptée par Frank, Wright, Woodcook, Ledingham, où l'on considère que les hémato blastses sont dérivés des mégacaryocytes de la moelle.

Dans cette hypothèse, les formes hémorragiques des anémies seraient dues à la fois à des altérations médullaires portant sur les fonctions érythro-poïétique et thrombopoïétique.

Cette hypothèse est loin d'être invraisemblable, puisque Selling (John Hopkins Hospital Bull. 1910) et Santerson (Arch. f. Hyg. 1897) ont pu, avec des doses faibles de benzol, produire expérimentalement une thrombopénie, aboutissant avec des doses fortes à un syndrome d'aleucie.

Les formes hémorragiques seraient donc, si on se base sur ces données expérimentales, un signe d'aggravation d'une lésion de la moelle osseuse.

B. — *Théorie splénique.*

Pour Kaznelson, la thrombocytolyse se produirait dans la rate.

C. — *Théorie hépatique.*

Apert, Grenet, Prosper-Emile Weil et Isch-Wall considèrent, qu'en plus des troubles précédents, il y a altération des fonctions hépatiques.

Quoi qu'il en soit, les hémorragies dans les anémies pernicieuses ont pour cause : ou une diminution du nombre des plaquettes, ou bien lorsque les plaquettes ne sont pas très diminuées en nombre, une altération qualitative du thrombocyte, ce que Glanzmann a appelé une « trombasthénie ».

Citons pour mémoire l'avis de H.-C. Gram, de la société danoise de biologie : « Une diathèse hémorragique peut apparaître quand le nombre des plaquettes tombe au-dessous de 200.000; elle se produit toujours quand il y en a moins de 100.000. Les hémorragies se manifestent, ou spontanément, ou

par la méthode de Duke. Quand l'état s'amende, le nombre des plaquettes s'élève ; quand il s'aggrave, le nombre des plaquettes tombe, en même temps que se manifestent de nouveau des symptômes hémorragiques. »

En plus de nos observations, citons les statistiques faites par cet auteur se basant sur 24 cas d'anémie pernicieuse.

Plaquettes par mm ³ de sang	Nombre de cas
—	—
4.000 à 50.000.....	10
51.000 à 100.000.....	5
101.000 à 150.000.....	6
151.000 à 200.000.....	2
201.000 à 250.000.....	1

Que la destruction des plaquettes se produise dans la rate, la moelle osseuse, le foie ou ces trois organes associés, il n'en est pas moins vrai que le syndrome anémique se complique d'un syndrome hémorragique lorsque, à un trouble de l'érythropoïèse, se surajoute un trouble de la thrombopoïèse.

5° Accompagnant les phénomènes précédents, il est fréquent, presque constant, de constater un *signe du lacet* dans les formes hémorragiques des anémies pernicieuses. Ici, comme dans les affections hémorragipares, il traduit une fragilité des capillaires, que certains auteurs allemands considèrent

comme produite par une dégénérescence graisseuse des vaisseaux (Teichmüller).

Quoi qu'il en soit, les observations présentées plus haut montrent la plupart un signe du lacet positif. Nous avons, dans l'observation I, une évolution de ce signe, d'abord négatif, puis rapidement positif.

Nous pouvons admettre que, dans les anémies pernicieuses, la constatation de ce signe a une valeur pronostique, et nous indiquera l'évolution future d'une anémie qui peut, au début, ne pas présenter d'hémorragies.

CONCLUSIONS

Dans l'anémie pernicieuse, il n'existe que des phénomènes hémorragiques très atténués. Cependant, dans quelques cas, il peut se produire des hémorragies plus ou moins intenses, plus ou moins généralisées.

Ces hémorragies doivent être distinguées des hémorragies primitives qui produisent de l'anémie secondaire (fibromes, hémorroïdes, etc...), dans les cas chroniques, ou hémorragies abondantes dans les cas aigus.

1° Dans l'anémie plastique, ou anémie de Biermer, ou anémie à rechutes, il y a en général très peu d'hémorragies. Cependant nous avons rapporté ici des cas entrant dans cette catégorie d'anémie, dans lesquels les hémorragies ont été *d'emblée* particulièrement importantes et sont venues aggraver l'anémie par la quantité de sang perdu.

Dans les cas d'anémie pernicieuse plastique, on ne trouve guère que des cas d'hémorragies rétinien-
nes (les plus fréquentes) et quelquefois des épistaxis et des gingivorragies.

Dans les cas précédents, on trouvait au contraire des ménorragies, épistaxis, purpura, hémoptysies. Hématologiquement, ces cas se caractérisaient par des troubles de la coagulation :

- 1° Prolongation du temps de saignement ;
- 2° Retard de la coagulation ;

- 3° Irrétractilité du caillot ;
- 4° Diminution des plaquettes ;
- 5° Le signe du lacet.

Ce dernier signe pouvant même être positif, malgré l'absence d'autres phénomènes hémorragiques.

Le pronostic de ces formes est aggravé du fait des hémorragies elles-mêmes et des troubles de la coagulation ;

2° Dans l'anémie aplastique, les hémorragies sont plus fréquentes, à tel point qu'Aubertin a décrit une forme hémorragique.

Il n'est pas d'observations dans lesquelles les phénomènes hémorragiques ne puissent être rencontrés. Lorsque les troubles de la coagulation et l'abaissement du nombre des plaquettes sont particulièrement intenses, l'évolution vers la mort est plus rapide.

3° Il existe une affection proche de l'anémie aplastique et de l'agranulocytose, dans laquelle, aux phénomènes de déglobulisation rapide et de chute des polynucléaires, se joignent des hémorragies extrêmement marquées. Cette affection a été désignée sous le nom d'aleucie hémorragique. Dans cette forme d'insuffisance médullaire totale, les hémorragies sont intenses et profuses. Les troubles de la coagulation sont extrêmement caractérisés et le pronostic toujours fatal ;.

4° Il existe enfin des cas dans lesquels le purpura avec syndrome hémorragique semble associé à l'ané-

mie du type pernicieux. M. Aubertin estime que ces cas sont probablement des anémies pernicieuses dans lesquelles les troubles de la coagulation sanguine, qui existent à l'état d'ébauche dans toute anémie grave, sont particulièrement marqués et entraînent de ce chef un syndrome avec purpura ;

5° Le diagnostic des anémies pernicieuses à forme hémorragique doit être fait surtout avec les anémies post-hémorragiques, dans lesquelles la chute des globules rouges est secondaire et proportionnelle à la quantité de sang perdu.

Avec le purpura primitif dans lequel les hémorragies cutanées sont prédominantes et l'anémie peu marquée. Avec certaines formes de leucémies aiguës, mais dans ces cas, présence d'une importante leucocytose. Enfin, avec certains cancers : ici encore, mais d'une façon moins constante que dans les cas précédents, existence d'une forte leucocytose.

7° Le traitement de ces hémorragies, en dehors de l'hépatothérapie, consiste en transfusions répétées, chlorure de calcium, et divers sérums frais ; enfin l'irradiation splénique a pu donner des résultats.

Vu : Le Président de thèse :

Marcel LABBÉ.

Le Doyen de la Faculté de Médecine :

BALTHAZARD.

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Accolas (G.)*. — Anémies aplastiques. Thèse Lyon 1910.
- Achard (Ch.) et Aynaud (M.)*. — Sur l'observation directe des hémotoblastes dans le plasma sanguin. Compte rendu Soc. de biologie. 7 décembre 1907, p. 593.
- Arneth*. — Diagnostic et traitement des anémies. Wüzbouurg 1907.
- Aubertin (Ch.)*. — Rétraction du caillot et hémotoblastes dans les anémies. Comptes rendus, Soc. de Biol, 14 janvier 1905.
- Aubertin (Ch.)*. — Les réactions sanguines dans les anémies graves. Thèse Paris 1905.
- Aubertin (Ch.)*. — Du parallélisme entre l'état du sang et de la moëlle osseuse dans l'anémie pernicieuse. Sem. Médic., 15 août 1906.
- Aubertin (Ch.)*. — Les anémies par anhématopoièse. Sem. Méd., 15 juillet 1908, t. XXVIII, p. 337.
- Aubertin (Ch.)*. — Le diagnostic de la leucémie aiguë. Journal méd. français, Octobre 1922, n° 10.
- Aubertin (Ch.)*. — Article in Traité de médecine Roger-Widal-Tessier, 1927, t. IX.
- Babonneix et Pisseau*. — Anémie pernicieuse infantile. Arch. maladies du cœur, 1910, p. 577.
- Bailliart*. — La circulation rétinienne, Paris, 1924.
- Benoît (Em. P.)*. — Anémie aplastique. Soc. méd. Hôpitaux de Paris, 29 mai 1908.
- *Bezançon (F.) et Labbé (M.)*. — Les plaquettes. Traité d'hématologie. Paris, 1904, p. 711-723.

- Biermer.* — Formes d'anémies pernicieuses et progressives. Cor. Bl. f. Schweitz. Arzte. 1872.
- Blumenthal (R.) et Morawitz.* — Experimentelle Untersuchungen über posthämorrhagische Anämien und ihre Beziehung. zu aplastischen Anämie. Deutsch. Arch. f. klinik Mediz. 1908, vol. 92, p. 95.
- Bickel (L.).* — Anémie aplastique aiguë, lymphadénie aleucémique et agranulocytose. Wien. Klin. Woche. 1929, t. XLII, p. 1186.
- Bordonì Posse et Rinaldi Guerra.* — Anémie pernicieuse dans le purpura. Revista medic. del Uruguay, N. 1922.
- Cabot.* — 110 cas d'anémie pernicieuse. Amer. Journ. of med. science. 1900, vol. 120, p. 141.
- Cabot (R.-C.).* — 24 cas d'anémie pernicieuse. Osler's Modern Medicine, 1908, p. 638.
- Cabot.* — Anémie aplastique. Boston medic. and surg. Journ., 10 mars 1927, p. 404.
- Cade.* — Anémie aplastique. Bull. médic., 18 juillet 1903, p. 647.
- Chassel (A.).* — Aspect clinique et traitement de l'aleucie hémorragique. Klin. Wochen. 8: 1962-1963, 15 oct. 1929.
- Chevallier (P.) et Flandrin (P.).* — Un cas d'aleucie hémorragique. Soc. méd. des Hôpitaux, 1^{er} juillet 1929, p. 836.
- Conner (H.-M.).* — Anémie aplastique. Proc. Staff. meet. Mayo Clin., 2 mai 1928, t. III, p. 139.
- Dalton.* — Anémie aplastique. Trans. of the clin. Soc. of London, février 1904, t. XXXVIII, p. 105.
- David.* — Anémie aplastique et agranulocytose. Med. Klin., 14 août 1925.
- Decastello (A.).* — Ueber den Einfluss der Miltzextirpation auf die perniziöse Anämie. Deutsch. Med. Woch., 26 mars 1914, p. 639 et 643 et Med. Klinik, 1915, n° 1.
- Deganello.* — Purpura hémorragique et anémie aplastique aiguë. Gazz. degli Ospedali, 4 juillet 1909, n° 79, p. 825.

- Deschamps (P.-N.) et Baize (P.).* — Anémie aplastique cryptogénétique à forme aiguë fébrile. Soc. méd. Hôpit., 16 janvier 1931, p. 63.
- Duke (W.-W.).* — The relation of blood platelets to hemorrhagic diseases. Amer. Jour. of med. Assoc. 1^{er} octobre 1910, p. 1185 à 1192.
- Duke (W.-W.).* — Trans. sect. pract. med., 1928, p. 54.
- Dyke (S.-C.)* — Quelques cas d'aleucie hémorragique et d'anémie aplastique avec thrombopénie. The Lancet. 1924, t. I, p. 1048.
- Ehrlich.* — Anémie aplastique. Charité Annalen 188, Bd. XIII.
- Ellmer.* — Aleucie hémorragique. Deutsch. med. Woch., t. LIII, 18 février 1927, p. 310.
- Frank (E.).* — Aleucie hémorragique. Berl. Klin. Woch. 1915, nos 37 et 41, p. 961 et 1062.
- Friedmann.* — Angina agranulocytotica. Med. Klin. 1923, n° 41.
- Friesz (J.).* — Aspect clinique de l'aleucie hémorragique. Klin. Wochen. 8: 2430-2438, 24 décembre 1929.
- Friesz (J.).* — Aleucie hémorragique: 10 cas. Orvosi hetil 73: 1312-1314, 1929.
- Gandy (Ch.) et Baize (P.).* — Anémie aplastique aiguë. Paris-Médical, 13 décembre 1930, p. 519.
- Gilbert et Weill.* — Anémies pernicieuses à rechutes. Arch. des maladies du cœur, 1908, p. 558.
- Glanzmann (E.).* — Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie. Jahrb. f. Kinderkr. 1918, Bd. 88 p. 1 à 42, 113 à 141.
- Gley (E.).* — Défaut de rétractilité du caillot sanguin dans quelques conditions expérimentales. Comptes rendus Soc. Biol., 19 décembre 1896, p. 1075.
- Goss (H.-C.).* — Effets de la transfusion sanguine dans la rétinite de l'anémie pernicieuse. Amer. J. Opht. Chicago 1929, p. 661-664.

- Gram (H.-C.).* — Les hémato blasts dans l'anémie pernicieuse. Soc. biologie, 1920, p. 714-716.
- Grawitz, Pappenheim, Bloch.* — Discussion sur le diagnostic hémato l. de l'anémie pernicieuse. Folia Hoematol., 1911, Bd. II.
- Greppi (E.).* — Anémies aplastiques et pseudo-aplastiques. Arch. Path. e Clin. med. Bologna, 1927, t. IV, p. 326.
- Gusserow.* — Hémorragies dans anémie pernic. au moment de la délivrance. Arch. f. Gynécol., 1871, p. 218.
- Hayem (G.).* — Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris, 1889.
- Hayem.* — Leçons sur les maladies du sang. Paris 1900.
- Hesse (F.).* — Du rôle des hémorragies rétinien nes au point de vue diagnostic de l'anémie pernicieuse. Deutsch. Med. Woch. 12 août 1909, n° 32, p. 1394.
- Hirschfeld.* — Ueber schwere Anämie ohne regeneration des Knochenmarks. Berl. Kl. Woch. 1906, p. 544-548. Ibid. Folia hoematol. 1911, vol. XII, p. 350. Ibid. Deutsch. med. Woch. 1904, p. 650.
- Hue* — Anémies pernicieuses à rechutes. Thèse Paris, 1930.
- Jolly.* — Recherches sur la formation des globules rouges des mammifères. Arch. d'anat. microsc. juin 1907, t. IX, p. 133-295.
- Jones.* — Modif. dans le sang et la moelle osseuse par les hémorragies et la destruction globulaire. Journ. of Pathol. and Bacter, 1910, XV, p. 4 ; 1911, XVI, p. 48.
- Kaznelson (P.).* — Beitrage zur Pathogenese hämorrhagischer Diathesen. Deutsch. Arch. f. Kl. Med. 1919 Bd. 128, p. 119-130
- Kingsbury.* — Anémie aplastique-Guy's Hospit. report 1926, t. LXXVI, p. 85.
- Khetchinoff.* — Aleucie hémorragique. Odessky med. journ. janvier-juin 1927, t. II, p. 190.
- Kümmel (R.).* — Troubles oculaires dans l'aleucie hémorragique. Arch. f. Augenkr. février 1930, n° 102, p. 688-699.

- Labbé (M.) et Laignel-Lavastine.* — Les syndromes hématiques associés: purpura et anémie aplastique. Arch. des mal. du cœur, janvier 1911, p. 24.
- Labbé (M.) et Salomon.* — Les anémies pernicieuses. Revue de médec., avril-mai 1908.
- Le Sourd et Pagniez (P.).* — Recherches sur l'origine des plaquettes. Compt. rendus Soc. Biol, 15 mars et 15 avril 1913, p. 580 et 738.
- Lipinski et Artymowska.* — Anémie et agranulocytose. Polska Gazeta Lekarska, 1926, t. V, n^{os} 29 et 30.
- Luzzato.* — Anémie pseudo-aplastique. Riv. Veneta Soc. med. 15 septembre 1907.
- Macenzi.* — On anemia as a cause of retinal hemorrhage. The Lancet Bd2, p. 1091.
- Malassez.* — Remarques sur la coagulation du sang. Compt. rendus Soc. Biologie, 1896, p. 597.
- Marcorelles.* — Anémie et cancer de l'estomac. Thèse Patis 1909.
- Massary (De) et Weil (P.).* — Anémie pernicieuse aplastique. Soc. méd. Hôpit., 5 juin 1908, p. 872-877.
- Ménétrier et Aubertin.* — Eléments de pronostic dans l'anémie pernicieuse. Soc. méd. Hôpit., 27 juillet 1906, p. 896.
- Minot (G.-R.).* — Diminished bloodplatelets and marrow insufficiency. Arch. of intern. med. 15 juin 1917; vol. 19; p. 1062-1084.
- Mondon.* — Syndrome hémogénique avec anémie grave de type pernicieux. Soc. méd. Hôpit., 12 octobre 1928.
- Moore (R.-F.) et Hawthorne.* — Discussion of the significance of retinal hemorrhage. Brit. med. journ. London 1926, p. 1097-1103.
- Morawitz.* — Le diagnostic des anémies pernicieuses. Münch. med. Woche, 21 avril 1922.
- Mussio, Fournier (J.-C.), Garra, Rocca et Monestier.* — Anémie aplastique, Soc. med. des Hôpit., 9 février 1928, t. LII, p. 190.

- Noegeli.* — Ueber Knochenmarkkriezenzellen in stromenden Blut und deren Beziehung zu Blutplättchen. *Central. f. Path.* 1914, Bd. n° 10.
- Olinescu et Antal.* — Epistaxis et anémie aplastique. *Spitalul* janvier 1928, t. XLVIII, p. 7.
- Orlandini.* — Altérations oculaires dans les anémies graves. *Riv. Veneta di Sc. mediche*, 15 janvier 1908, p. 27-37.
- Pagniez (Ph.).* — Aperçu sur l'état actuel de la question des plaquettes sanguines. *Arch. malad. du cœur*, 1909, t. II, p. 30.
- Pappenheim (A.).* — Pathologie und Therapie der hämorrhagische Diethesen und Anämien. *Folia hoematologica* 1905, p. 355-361 et 1906, p. 114.
- Plehn.* — Anémie pernicieuse. *Berliner Klin. Wochoe.* 1907.
- Reid (W.-J.-S.).* — Aleucie hémorragique. *The Lancet*, 4 août 1928, t. II, p. 223.
- Ronsenblum et Gurewitch.* — Cas d'aleucie hémorragique. *Klinica medica*. 1928, t. VI, p. 1430.
- Rosler (O.).* — Aleucie hémorragique. *Wiener mediz. Woche.* LXXVII, 7 mai 1927, p. 603.
- Sabrazès, Micheleau et Mandillon.* — Anémie aplastique, *Arch. des mal. du cœur*, octobre 1928, t. XXI, p. 656.
- Schall.* — Netzhautblutungen vor essentielle Thrombopénie. *Klin. Monatsbl. F. Augenk.* Stuttgart 1922, p. 468-491.
- Schulten.* — Les anémies de Biermer à forme atypique. *Münch. med. Woche.* 30 janvier 1925, p. 168.
- Sheard (A.).* — Contribution à l'étude de l'anémie pern. et de l'anémie aplastique. *J. Wright Bristol* 1925, 102 pages.
- Spengler (G.).* — Diagnostic différentiel des anémies. *Wien. med. Woch.* 80: 96-99, 11 janvier 1930.
- Stern et Hartmann.* — Agranulocytose, thrombopénie essentielle. *Klin. Wochen.* 24 juin 1928, t. VII, p. 1230.
- Sternberg.* — Purpura et anémie pernicieuse. *Deutsch. med. Woche.* 19 janvier 1923, p. 81.

- Terrien et Cousin.* — Affections de l'œil en médecine générale.
Paris 1924, p. 409.
- Vaquez.* — Des états anémiques. Arch. génér. de méd., 1905,
p. 967.
- Vaquez et Aubertin.* — L'anémie pernicieuse d'après les con-
ceptions actuelles, 18 mars 1904, p. 288-297.
- Weil (P.-E.).* — Le signe du lacet. Soc. méd. des Hôpit., 9 mai
1930, p. 762.
- Weinberg (F.).* — Stades précurseurs et prodromes de l'anémie
pern. Münch. med. Woche. 30 janvier 1925.
- Willson (Charles) et Frank (Evans).* — Analyse de 111 cas
d'anémie per. John Hopkins Hospital, Baltimore, février
1924, n° 396.
- Woodburn (J.-J.).* — Acute pernicious anemia with epistaxis.
The med. Journ. of Australia. 29 août 1925, p. 257-258.
- Wulf et Rhakmann.* — Anémie aplastique à forme hémorra-
gique. Russk. Klin. mai 1927, t. VIII, p. 725.
- Zadek.* — Die Prognose des morbus Biermer. Munch. med.
woch. 1924, t. II, p. 940-942.

Imp. M. BOIVENT, 126, av. de Fontainebleau, KREMLIN-BICETRE.
